

Universitätsspital Zürich
Klinik für Nuklearmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. et Dr. rer. nat. Gustav K. von Schulthess

Arbeit unter Leitung von: Prof. Dr. med. Hans C. Steinert (Klinik für Nuklearmedizin) und
Dr. med. Alex Soltermann (Institut Klinische Pathologie)

Nuklearmedizinisch-Pathologische Korrelation des Lungen-Adenokarzinoms

Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

Vorgelegt von: Christoph H. Steinmann
Hätzlergasse 25
8048 Zürich

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. et Dr. rer. nat. Gustav K. von Schulthess
Zürich 2011

Widmung

Für meine Familie, die mich beispiellos unterstützte und in schweren Momenten mich getragen hat.

Inhaltsverzeichnis

1.	Abkürzungsverzeichnis	S. 5
2.	Zusammenfassung	S. 6
3.	Einleitung	S. 8
3.1	Grundlagen zur Positronen-Emissions-Tomographie	S. 13
3.2	Ziel der Dissertation	S. 16
4.	Patienten und Methoden	S. 17
4.1	Beschreibung der Studienkohorte	S. 17
4.2	Histologie	S. 17
4.3	PET-CT	S. 17
4.4	Statistik	S. 18
5.	Resultate	S. 19
5.1	Klinische Parameter	S. 19
5.2	Nuklearmedizinische Parameter	S. 20
5.3	Histologische Parameter	S. 21
5.4	Korrelation von PET-CT und Histologie	S. 22
6.	Diskussion	S. 33
6.1	Allgemein	S. 33
6.2	Resultate der aktuellen Arbeit	S. 33
6.3	Ausblick	S. 35
7.	Literaturverzeichnis	S. 38
8.	Verdankung	S. 41
9.	Curriculum vitae	S. 42

1. Abkürzungsverzeichnis

BAC	Bronchiolo-alveoläres Karzinom
EGFR	Epidermal growth factor receptor
^{18}F -FDG	^{18}F Fluor-Fluorodeoxyglucose
KT	Kendall's Tau-beta Test
L0	Kein Nachweis einer Lymphangiosis carcinomatosa
L1	Nachweis einer Lymphangiosis carcinomatosa
NSCLC	Non-small cell lung cancer
P0	Kein Nachweis einer Pleurainfiltration
P1	Nachweis einer Pleurainfiltration
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PET-CT	Kombinierte Positronen-Emissions-Tomographie und Computer-Tomographie
ROI	Region of Interest
SCLC	Small cell lung cancer
SR	Spearman's Rho Test
SUV	Standardized uptake value
SUV_{Max}	Maximal standardized uptake value
UICC	International union against cancer
USZ	Universitätsspital Zürich
V0	Kein Nachweis einer Gefässinfiltration
V1	Nachweis einer Gefässinfiltration
Chi^2	Chi-Squared Test

2. Zusammenfassung

Fragestellung: Das Bronchialkarzinom ist eine der weltweit häufigsten Krebserkrankungen. Die Mortalitätsrate ist hoch. Das korrekte Erfassen des Tumorstadiums und Gradings ist bei Patienten mit einem Bronchialkarzinom für die Therapie von grosser Bedeutung. Dazu werden verschiedene Methoden, wie die kombinierte Positronen-Emissions-Tomographie und Computer-Tomographie (PET-CT) und mehrere histopathologische Untersuchungen durchgeführt. In dieser Arbeit werden nuklearmedizinische und histopathologische Parameter beim Adenokarzinom der Lunge analysiert und nach Korrelationen gesucht.

Methode: Über einen Zeitraum von über sechs Jahren wurden retrospektiv 153 Patienten mit einem histologisch gesicherten Adenokarzinom der Lunge und einer PET-CT-Untersuchung am USZ erfasst und für die Analyse ausgewählt. Der nuklearmedizinische SUV_{Max} -Wert wurde statistisch mit verschiedenen histomorphologischen Parametern (unter anderem Tumorstaging, Grading, Blutgefäss-, Lymphgefäss- und Pleurainfiltration) korreliert. Das Gesamtkollektiv wurde unterteilt in ein Teilkollektiv vor Initialtherapie sowie in ein Teilkollektiv nach Initialtherapie. Zudem wurde anhand dem Median der SUV_{Max} -Werte die Patientenkollektive in eine low- und eine high- Gruppe dichotomisiert.

Resultate: Statistisch signifikante Korrelationen zeigten sich im Gesamtkollektiv sowie im Teilkollektiv vor der Initialtherapie beim Vergleich des SUV_{Max} -Wertes mit folgenden pathologischen, respektive histomorphologischen Parametern: Tumorstaging gemäss TNM-Klassifikation 2002 (6. Auflage), Grading, Blutgefässinfiltration, bronchiolo-alveoläre-Komponente und Tumordurchmesser. Keine statistisch signifikanten Korrelationen fanden sich generell beim Teilkollektiv nach der Initialtherapie. Das Lymphknoten- und das Fernmetastasen-Staging nach TNM-Klassifikation, die Lymphgefäss- sowie die Pleurainfiltration wiesen in beiden Teilkollektiven keine statistisch signifikanten Korrelationen mit dem SUV_{Max} -Wert auf.

Schlussfolgerungen: Mit deutlicher Signifikanz zeigt sich, dass ein höheres Tumorstadium gemäss TNM-Klassifikation sowie auch stärkere Durchmesser des Primärtumors mit erhöhten SUV_{Max} -Werten einhergehen. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass Primärtumore mit BAC-Komponenten deutlich niedrigere SUV_{Max} -Werte gegenüber Primärtumoren ohne BAC-Komponente aufweisen. Diese Resultate bestätigen bereits vorliegende Ergebnisse aus vorhergehenden Studien [1-6], und

ermöglichen eine Voraussage der Malignität von suspekten Herdbefunden.

Die hochgradige Korrelation zwischen der Blutgefäßinfiltration und erhöhten SUV_{Max} -Werten unterstreicht die Voraussagekraft der PET-CT-Befunde bezüglich der Malignität von Herdläsionen. Diese Befunde widerspiegeln biologische Eigenschaften von Tumorgewebe. Um die präoperative Diagnostik weiter zu entwickeln, damit in Zukunft Patienten für die verschiedenen Therapieoptionen noch treffender selektioniert werden können, sind auch Verbesserungen in der Beurteilung von PET-CT-Untersuchungen nötig. Dies ist unter anderem möglich durch bessere Kenntnisse der biologischen Eigenschaften, welche mit nuklearmedizinischen Parametern einhergehen. Um diesen Ansatz noch weiter zu optimieren, ist zusätzliche Forschung in diesem Bereich nötig. Sehr interessant sind hierbei Untersuchungen von PET-CT-Befunden, die mit immunhistochemisch darstellbaren Zellrezeptoren korreliert werden, welche zudem Ansatzpunkt für eine medikamentöse Therapie darstellen.

3. Einleitung

Krebserkrankungen sind nach den kardiovaskulären Erkrankungen die häufigste Todesursache in den entwickelten westlichen Ländern. Das Bronchialkarzinom ist immer noch führend betreffend der Todesfälle in den Vereinigten Staaten von Amerika. Das Bronchialkarzinom steht mit 13% bei den Männern sowie 12% bei den Frauen an zweiter Stelle der neu diagnostizierten Krebserkrankungen in den Vereinigten Staaten von Amerika. Die Mortalitätsrate ist hoch. 31% bei den Männern sowie 26% bei den Frauen, der an einem Bronchialkarzinom erkrankten Patienten, sterben an ihrem Krebsleiden. Das Bronchialkarzinom ist somit in den Vereinigten Staaten von Amerika unter den Krebserkrankungen führend bezüglich der Mortalitätsrate [7]. Die geographische Verteilung der Inzidenzraten des Bronchialkarzinoms widerspiegelt im Wesentlichen das frühere Tabakkonsumverhalten der Bevölkerung [8]. In den letzten 30 Jahren ist die Inzidenzrate der Plattenepithelkarzinome der Lunge gesunken, während die der Adenokarzinome der Lunge markant angestiegen ist. Dieser Trend lässt sich gemäss einigen Studien durch unterschiedliches Verhalten im Tabakkonsum erklären [9-15]. Plattenepithelkarzinome der Lunge kommen vermehrt bei Rauchern vor. Adenokarzinome lassen sich häufiger bei Nichtrauchern feststellen als bei Rauchern. Dieses Verteilungsmuster ist besonders ausgeprägt bei nichtrauchenden Frauen feststellbar [16-18]. Zweifelsohne ist der Tabakkonsum Hauptrisikofaktor bezüglich Entwicklung eines Bronchialkarzinoms, doch daneben gibt es noch diverse Umweltgifte, die eine maligne Entartung der Bronchialzellen begünstigen. Dies sind unter anderem vor allem Arsen, Asbest, chromhaltige wie auch nickelhaltige Gase sowie radioaktive Stäube.

Beinahe alle bösartigen Lungentumoren sind Karzinome. Die Karzinome werden in kleinzellig (SCLC) und nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome (NSCLC) eingeteilt. Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom wird am häufigsten bei neu festgestellten Lungenkrebserkrankungen diagnostiziert. Es wird des Weiteren gemäss den folgenden histomorphologischen Subtypen differenziert: Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, grosszelliges undifferenziertes Bronchialkarzinom, sowie Mischtypen. Das bronchiolo-alveoläre Karzinom (BAC) ist ein wichtiger Subtyp des Adenokarzinoms und wird unterschieden in nicht-verschleimendes BAC, verschleimendes BAC und einem Mischtyp der beiden. Es ist durch folgende Eigenschaften charakterisiert: Wachstum entlang der Alveolarwände, sogenanntes lepidisches Muster und Abwesenheit von Stromainfiltration. Weitere histologische Subtypen des Adenokarzinoms sind das acinär-glandulär, papilläre und solide Wachstumsmuster.

Kleinzellige Bronchialkarzinome machen 20%, und grosszellige Bronchialkarzinome ca. 9% der

Inzidenzrate von Lungenkarzinomen aus. Die übrigen Subtypen sind betreffend ihrer Inzidenz geschlechterabhängig. Plattenepithelkarzinome haben bei Männern einen Anteil von 44% gegenüber 25% bei den Frauen. Bei den Adenokarzinomen verhält es sich umgekehrt (28% versus 42% für Männer bzw. Frauen) [19].

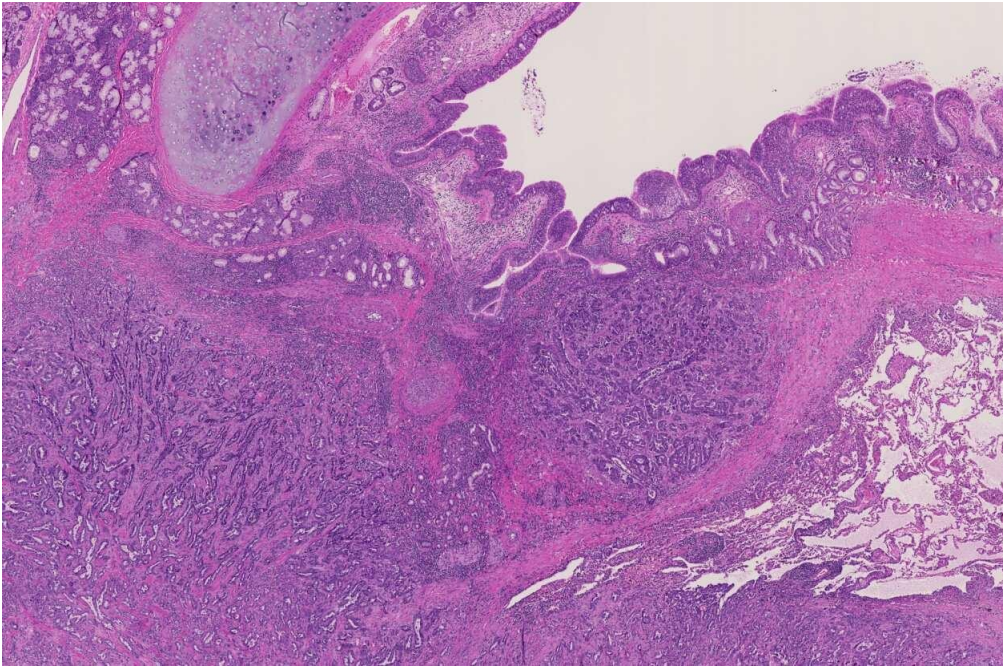


Abb. 3.1: *Histologischer Grossschnitt eines Adenokarzinom der Lunge (HE-Färbung).*

Das Röntgen-Thorax, die Computer-Tomographie sowie diverse bioptische Verfahren, wie Bronchoskopie und Mediastinoskopie sind Standard im diagnostischen Abklärungsprozess beim Bronchialkarzinom. Seit 20 Jahren steht ausserdem die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) als effizientes Verfahren zur Ermittlung der Tumorausdehnung zur Verfügung. Die Ausdehnung der Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinome wird mittels TNM-Klassifikation dokumentiert. T erfasst die Ausdehnung des Primärtumors, N die Verteilung der Lymphknotenmetastasen und M die Fernmetastasen gemäss Abb. 3.2. Anhand von diesen Erkenntnissen kann die klinische Stadieneinteilung gemäss Abb. 3.3 vorgenommen werden.

Die aktuelle Studie wurde initial begonnen, als noch die 6. Auflage der UICC (2002) zur Klassifikation von malignen Tumoren Standard war. Mittlerweile ist die 6. Auflage durch die 7. Auflage (2010) überarbeitet worden. Sämtliche statistische Berechnungen dieser Arbeit waren zur Zeit der Einführung von der aktuellen TNM-Klassifikation bereits am gesamten Patientenkollektiv berechnet und ausgewertet gewesen. Deswegen basieren alle Resultate auf der TNM-Klassifikation

der 6. Auflage nach UICC (2002).

Die initiale Stadiumeinteilung der Tumorerkrankung ist bei den Bronchialkarzinomen einer der Hauptfaktoren bezüglich Prognose und beeinflusst das therapeutische Procedere massgebend. Bis und mit Stadium IIIA (gemäss Abb. 3.3) werden Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom chirurgisch therapiert. Die präoperative diagnostische Erfassung der in Bezug auf den Primärtumor kontralateralen Lymphknotenmetastasen ist dementsprechend von grosser Relevanz. Ab Stadium IIIB ist der Therapieansatz ein palliativer, die Therapiemöglichkeiten sind die Radio-/Chemotherapie und/oder chirurgische Interventionen.

Primärtumor	
Tx	Tumor kann nicht beurteilt werden, oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialsplung, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Tumor in situ
T1	Tumor 3cm oder weniger in grösster Ausdehnung, von Lunge oder viszeraler Pleura umgeben, Hauptbronchus frei
T2	Tumor >3cm in grösster Ausdehnung, >2cm distal der Carina, Infiltration der viszeralen Pleura, assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus ohne Befall der ganzen Lunge
T3	Tumor jeder Grösse, mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand, Zwerchfell, mediastinale Pleura, parietales Perikard. Oder Tumor näher als 2cm zur Carina, ohne Befall der Carina.
T4	Tumor jeder Grösse, mit Infiltration wenigstens einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, grosse Gefässe, Trachea, Oesophagus, Wirbelkörper, Carina. Vom Primärtumor getrennte Tumorherde im gleichen Lappen. Maligner Pleuraerguss.
Regionäre Lymphknoten	
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in ipsilateralen peribronchialen-, hilären- oder intrapulmonalen Lymphknoten
N2	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinären Lymphknoten
N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen-, kontraleteralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten
Fernmetastasen	
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen, einschliesslich vom Primärtumor getrennte Tumorherde in einem anderen Lungenlappen

Abb. 3.2: TNM-Klassifikation des Bronchialkarzinoms nach UICC 2002.

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
Ia	T1	N0	M0
Ib	T2	N0	M0
IIa	T1	N1	M0
IIb	T2	N1	M0
IIIa	T1, T2	N2	M0
IIIb	Jedes T	N3	M0
IIIb	T4	Jedes N	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Abb. 3.3: Stadiengruppierung nach TNM-Klassifikation nach UICC 2002.

Trotz erheblicher Verbesserungen in Diagnostik und Therapie ist die 5-Jahres-Überlebensrate auch nach kompletter chirurgischer Tumorresektion im niedrigsten Stadium IA mit 67% beim NSCLC beschränkt [20].

Verbesserungen der therapeutischen Erfolge konnten bei Patienten mit NSCLC im Tumorstadium IA/II vor allem durch adjuvante Chemotherapien erzielt werden, indem mit einer postoperativen Radio-/Chemotherapie das chirurgisch nicht resezierbare Tumorrestgewebe zerstört wird [21-22]. Neoadjuvante Therapie bezeichnet eine primäre Radio-/Chemotherapie zur Reduktion der Tumormasse, die auch Debulking genannt wird, mit dem Ziel einer kurativen chirurgischen Therapie im Anschluss. Dieser therapeutische Ansatz wird vor allem ab einem Stadium IIIB, das primär nicht chirurgisch therapierbar ist, gewählt.

Um die Prognose dieser Patienten weiter zu verbessern, braucht es Fortschritte in der Diagnostik und Therapie. Es wäre wünschenswert, Patienten effizienter zu erkennen, die von einer adjuvanten oder einer neo-adjuvanten Therapie profitieren.

Die Wichtigkeit der kombinierten Positronen-Emissions-Tomographie und Computer-Tomographie (PET-CT) in der Diagnostik vom Lungenkrebs hat sich in verschiedenen Studien gezeigt. Die Sensitivität und die Spezifität sind gegenüber dem alleinigen Einsatz von einer CT signifikant höher. Insbesondere gilt dies bei der Ermittlung des mediastinalen Lymphknotenbefalls. Die Sensitivität und die Spezifität liegen beim Erfassen der mediastinalen Lymphknotenmetastasen mittels PET zwischen 83-90% respektive 82-91%. Dem gegenüber stehen die Daten der alleinigen CT-Untersuchungen, die bei der gleichen Fragestellung eine Sensitivität von 43-53%, respektive eine Spezifität von 78-85% aufweisen [23-30]. Für das Staging hat sich somit die PET-CT als effizientes bildgebendes Verfahren bewährt.

3.1 Grundlagen zur Positronen-Emissions-Tomographie

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein bildgebendes Verfahren, um funktionale bzw. metabolische Gewebeeigenschaften mittels „Stoffwechselfspionen“ darzustellen. Bei Tumorpatienten wird meist die mit Fluor-18 markierte Fluorodeoxyglukose (^{18}F -FDG) verwendet. FDG wird über physiologische zelluläre Transporter in die Tumorzellen eingeschleust und dort nicht weiter metabolisiert. ^{18}F -FDG bleibt in den Tumorzellen akkumuliert und ist durch die radioaktive Markierung mit Fluor-18 mit geeigneten Kameras, den sog. PET-Scannern detektierbar. Die Kombination einer Positronen-Emissions-Tomographie mit Computer-Tomographie wird PET-CT genannt und ermöglicht eine genaue anatomisch-morphologische Zuordnung der metabolischen Aktivitäten.

Bei der PET-Untersuchung werden Positronenstrahler eingesetzt. Dabei wird die physikalische Tatsache genutzt, dass Positronen und Elektronen als Teilchen und Antiteilchen nicht nebeneinander existieren können. Beide Teilchen haben die selbe Masse ($m_e = 9,109\,382\,15 \cdot 10^{-31}\text{kg}$). Diese zwei Teilchen rekombinieren miteinander und geben dabei ihre Energie von genau 511keV in Form von Gammastrahlen ab. Dieser Vorgang wird auch Zerstrahlung eines Positrons genannt. Die beiden daraus entstandenen Gammastrahlen entfernen sich vom Entstehungsort in 180° entgegengesetzter Richtung voneinander weg. Wie schon erwähnt, wird bei diesem Vorgang das Elektron wie auch das Positron vernichtet. Deshalb wird die dabei entstehende Gammastrahlung auch Vernichtungsstrahlung genannt.

Nach der Applikation eines PET-Radiotracers wie z.B. ^{18}F -FDG, akkumuliert dieses in Tumorzellen und sendet Positronenstrahlung aus. Die Strahlung lässt sich durch ein geeignetes Detektionssystem, dem sog. PET-Scanner von aussen erfassen. Wesentlicher Bauteil eines PET-Scanners ist ein Detektorring, der die Gammastrahlen erfasst. Bei der Positronenstrahlung entstehen zwei sich entgegengesetzt fortbewegenden Gammaquanten. Bei gleichzeitigem Eintreffen von zwei Gammaquanten auf sich gegenüberliegenden Detektoren, wird von einer Koinzidenz gesprochen. Diese wird elektronisch mittels Koinzidenzschaltung registriert. Unter Anwendung moderner Computertechnologie kann die Verteilung der Strahlung im Körperinnern bildlich dargestellt werden (Abbildung 3.3). Bei einer PET-CT-Untersuchung werden die PET-Bilder mit CT-Bildern fusioniert. Die PET-Bilder bilden den Stoffwechsel (Radiotracerverteilung) ab, die CT-Bilder erfassen die anatomisch-morphologischen Strukturen. Somit kann eine vermehrte Radiotraceransammlung präzise in seiner Lokalisation erfasst werden. Mit einer PET-CT-Untersuchung z.B. unter Verwendung von ^{18}F -FDG lassen sich kleinste Tumorherde ab 5 mm

detektieren. Die Intensität der Radiotraceranreicherung wird bei einer PET-Untersuchung in SUV-Einheiten gemessen. Der SUV ist der sogenannte Standardized uptake value und misst die Radioaktivität pro Gewebe in Bezug auf die insgesamt applizierte Radioaktivität pro Körpergewicht. Folgende Formel kommt dabei zum Einsatz:

$$\text{SUV} = \frac{\text{gemessene Aktivität (kBq)/Gewebe(ml)}}{\text{applizierte Aktivität (kBq)/Körpergewicht (g)}}$$

Bei onkologischen Fragestellungen wird in der Positronen-Emissions-Tomographie am häufigsten ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) verwendet.

^{18}F -FDG ist ein radioaktiv markiertes Zuckermolekül. ^{18}F -FDG wird nach intravenöser Applikation wie Glucose in die Zellen transportiert und dort durch ein Enzym, die Hexokinase, zu ^{18}F -FDG-6-Phosphat phosphoryliert. ^{18}F -FDG-6-Phosphat wird im Gegensatz zu Glucose-6-Phosphat praktisch nicht weiter verstoffwechselt. Es sitzt somit in einer Art Sackgasse. Ein weiterer Vorteil von ^{18}F -FDG-6-Phosphat ist seine negative Ladung. Dadurch ist es für ^{18}F -FDG-6-Phosphat unmöglich, die Zellmembran zu passieren. In Folge dessen kann das ^{18}F -FDG-6-Phosphat auch nicht mehr „rückwärts aus der Sackgasse heraus“. Wegen diesen beiden Eigenschaften bleibt der applizierte Radiotracer ^{18}F -FDG in der Zelle „gefangen“. So kommt es zu einer vermehrten ^{18}F -FDG – Anreicherung zum Beispiel in bestimmten malignen Tumoren wie dem NSCLC und dessen Metastasen.

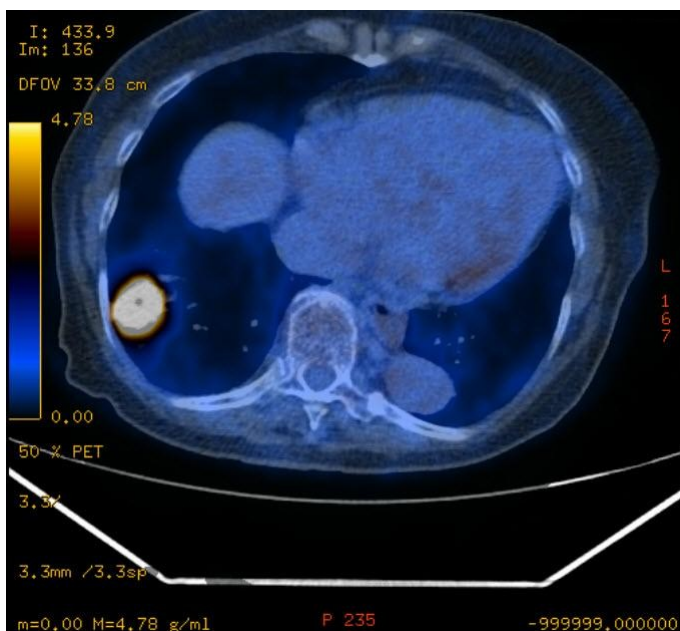


Abb. 3.3: PET-CT mit ^{18}F -FDG-Anreicherung im rechten Lungen-Unterlappen.

Grundlage für die vermehrte ^{18}F -FDG–Anreicherung in malignem Gewebe ist deren im Vergleich zu normalem physiologischen Gewebe gesteigerte Verarbeitung von Glucose zu Lactat. Die mitochondrial gebundene Hexokinase ist in malignen Tumoren hochreguliert und korreliert mit dem gesteigerten Glucosemetabolismus in Tumorzellen. Zudem ist eine Änderung der Expression von glykolyseassoziierten Genen in Tumorzellen nachgewiesen. Im Vordergrund stehen dabei die kodierenden Gene für den Glucosetransporter Typ 1 (GLUT1). Eine Überexpression der m-RNA für den GLUT1 kann bereits wenige Stunden nach Implantation von Onkoproteinen in Zellkulturen beobachtet werden [31].

Im Unterschied zu normaler Glucose wird ^{18}F -FDG renal ausgeschieden. Durch das eingebaute Fluor findet keine tubuläre Rückresorption aus dem Primärharn statt. Somit kommt es in den ableitenden Harnwegen und der Blase zu einer physiologischen ^{18}F -FDG-Anreicherung. Unmittelbar vor der PET-CT-Aufnahme werden die Patienten deshalb aufgefordert, die Blase zu entleeren. Trotzdem kann die Darstellung von Tumoren in den Nieren oder der Blase durch physiologische ^{18}F -FDG-Aktivität erschwert sein.

Durch mehrere Studien konnte gezeigt werden, dass die PET-CT-Untersuchung beim Tumorstaging den anderen bildgebenden Verfahren überlegen ist. Allerdings ist jede bildgebende Untersuchung nicht perfekt. Die Auflösung einer PET-CT-Untersuchung liegt bei ca. 5 mm. Dies bedeutet, dass kleinste Tumorherde $< 5\text{mm}$, insbesondere Mikrometastasen im Sentinel-Lymphknoten sich nicht durch eine PET-CT-Untersuchung darstellen lassen. Im Weiteren wird ^{18}F -FDG nicht spezifisch im Tumorgewebe aufgenommen. ^{18}F -FDG reichert sich physiologisch im Gehirn, Myocard, in den ableitenden Harnwegen an. Zur Suppression der ^{18}F -FDG-Anreicherung im Myocard werden die Patienten aufgefordert, über 4 Stunden vor der PET-Untersuchung zu fasten. Aktivierte Muskulatur nimmt sehr stark ^{18}F -FDG auf. Deshalb werden die Patienten aufgefordert, vor einer PET-Untersuchung auf vermehrte körperliche Aktivität zu verzichten. Nach der ^{18}F -FDG-Applikation werden die Patienten zunächst während der Uptake-Phase von ca. 45 Minuten in einen abgedunkelten und ruhigen Raum gebracht und werden aufgefordert, sich nicht zu bewegen. ^{18}F -FDG wird auch von aktiven Entzündungszellen vermehrt aufgenommen. Dies kann einerseits die Tumordiagnostik erschweren, andererseits wird die PET-CT-Untersuchung mit ^{18}F -FDG gezielt zur Infektsuche z.B. bei unklarem Fieber eingesetzt.

3.2 Ziel der Dissertation

Es ist bekannt, dass Adenokarzinome der Lunge und vor allem der bronchiolo-alveoläre Histosubtyp im Unterschied zu den anderen histologischen Varianten des NSCLC eine niedrigere bzw. sogar fehlende FDG-Anreicherung bei der PET-CT-Untersuchung haben. Da die Adenokarzinome gegenüber den Plattenepithelkarzinomen zunehmen und die PET-CT sich beim Staging des NSCLC als präoperative Standarduntersuchung etabliert hat, wurde in dieser Studie auf die Adenokarzinome der Lunge fokussiert. Die PET-CT-Resultate wurden mit den histopathologischen Parameteren verglichen. Ziel war es, korrelierende Parameter zwischen PET-CT und Histopathologie zu finden, um ein besseres Verständnis der PET-CT-Resultate und der zugrundeliegenden Tumorbilogie zu bekommen.

4. Patienten und Methoden

4.1. Beschreibung der Studienkohorte

Studien-Einschluss

In dieser Studie wurde eine retrospektive Kohorte von 183 Patienten, bestehend aus 103 Männern und 80 Frauen, aus dem Zeitraum Januar 2001 bis Mai 2007 am Universitätsspital Zürich (USZ) erfasst. Alle Patienten hatten die Diagnose eines histologisch gesicherten Adenokarzinoms der Lunge (Institut für Klinische Pathologie) sowie eine PET-CT-Untersuchung mit ^{18}F -FDG (Klinik für Nuklearmedizin).

Studien-Ausschluss

Patienten mit Plattenepithel-, klein- oder grosszelligen Karzinomen wurden ausgeschlossen, ebenso Patienten mit kombinierten oder Doppelkarzinomen.

4.2 Histologie

Zur histologischen Diagnosesicherung lagen bei 173 Patienten chirurgisch entfernte Lungenteilresektate vor, bei den restlichen 10 mediastinoskopisch entfernte Lymphknoten-Metastasen. Alle histologischen Grossschnitte wurden durch 2 Untersucher (C.S. und A.S.) für die folgenden Parameter erneut bewertet: Tumorstaging nach TNM-Klassifikation 2002 (6. Auflage), Grading, Blutgefäss-, Lymphgefäss- oder Pleurainfiltration. Dazu wurden die relevanten Hämatoxylin-Eosin (H&E), Alcianblau-Periodic-Acid-Schiff (AB-PAS, Schleimfärbung) bzw. Elastica van Gieson (EVG, Bindegewebsfärbung) Färbungen lichtmikroskopisch beurteilt.

4.3 PET-CT

Von den 183 Patienten erhielten 151 (82.5%) die PET-CT vor der Operation und 3 (1.6%) Patienten vor der neo-adjuvanten Chemotherapie. Insgesamt erhielten somit 154 (84.2%) Patienten eine PET-CT vor der initialen Therapie. 27 (14.8%) Patienten wurden nach einer vorausgegangenen neo-adjuvanten Chemotherapie, jedoch vor dem operativen Eingriff untersucht. Zwei (1%) Patienten

wurden postoperativ im Verlauf untersucht.

Die Untersuchung wurde mittels eines PET-CT Scanners (Typ DSTX) 45 bis maximal 60 Minuten nach der intravenösen Applikation von 350 MBq ^{18}F -FDG durchgeführt. Es wurde gemäss dem Uptake des 1. Scans jeweils ein Kontroll-Scan durchgeführt. Die Nüchternzeit betrug 4 Stunden, der maximal zugelassene Blutzuckerspiegel wurde auf 8mmol/l festgelegt.

Das PET-CT Bildmaterial wurde von 2 Untersuchern (C.S. und K.A.S.) erneut analysiert. Der Primärtumor wurde am Computer in einer Region of Interest (ROI) erfasst. Darin wurde der SUV_{Max} -Wert im Voxel mit der höchsten ^{18}F -FDG-Anreicherung gemessen. Teilweise musste bei älteren Fällen nach den aktuellen Bestimmungen unter Berücksichtigung des Lean-Body-Mass Index der SUV_{Max} -Wert neu berechnet werden. Aufgrund von fehlenden Daten konnte bei 30 Patienten der SUV_{Max} -Wert nach den aktuellen Bestimmungen retrospektiv nicht berechnet werden. Diese flossen nicht in die statistischen Auswertungen mit Beteiligung der SUV_{Max} -Variabel ein. Somit lagen im Gesamtkollektiv 153 Patienten mit einem gültigen SUV_{Max} -Wert vor.

4.4 Statistik

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde das Statistik-Programm SPSS/PASW 18.0.0 (Chicago, USA) verwendet. Die Korrelationen wurden nicht-parametrisch gerechnet, da die meisten Parameter wie SUV_{Max} , TNM-Stadium, Grading, Blutgefäss-, Lymphgefäss- sowie Pleurainfiltration und Tumorgrösse, nicht einer Normalverteilung unterlagen. Um die entsprechenden Korrelationen zwischen den Variablen zu testen wurde der Spearman's Rho Test (SR), respektive bei kleinen Kollektiven der Kendall's Tau-beta Test (KT) durchgeführt. Zur Signifikanzermittlung in dichotomisierten, respektive trichotomisierten Kreuztabellen wurde der χ^2 -Test verwendet. Statistische Signifikanz wurde ab einem p-Wert <0.05 angenommen.

5. Resultate

Die nuklearmedizinischen und histopathologischen Parameter wurden in 3 unterschiedlichen Patientenkollektiven analysiert: Das Total aller Patienten betrug $n=183$. Daraus wurden die Patienten herausgenommen, welche kein berechenbarer SUV_{Max} -Wert zu zuordnen war. So ergab sich ein auswertbares Gesamtkollektiv mit vorliegenden vollständigen histopathologischen Daten sowie gültigen SUV_{Max} -Werten von $n=153$. Das erste Teilkollektiv ($n=128$) repräsentiert die Patienten, welche die PET-CT vor der initialen Therapie, d.h. vor der Operation ($n=126$) oder vor der neo-adjuvanten Chemotherapie ($n=2$) erhielten. Das zweite Teilkollektiv ($n=25$) repräsentiert diejenigen, welche die PET-CT nach neo-adjuvanter Chemotherapie ($n=24$) bzw. nach Chirurgie ($n=1$) erhielten.

5.1 Klinische Parameter

Folgende klinischen Parameter wurden aus dem Patiententotal erhoben: Geschlecht, Alter und Raucheranamnese. Das Alter wurde am Median dichotomisiert (≤ 62.7 vs. > 62.7 Jahre, Range 37 bis 86 Jahre). Im Weiteren war die Raucheranamnese bei 182 von 183 Patienten eruierbar. Ein positiver Raucherstatus (ehemalige oder aktuelle Raucher) fand sich bei 65 weiblichen und 95 männlichen Patienten. 15 weibliche und 7 männliche Patienten waren Nichtraucher. Bei einem Patienten lag keine Raucheranamnese vor (Tab. 5.1).

	N	%	$SUV_{Max} \leq 6.6$	$SUV_{Max} > 6.6$	p
Alter					
≤ 62.7 Jahre	74	48.4	39	35	
> 62.7 Jahre	79	51.6	38	41	
Total	153	100	77	76	0.569
Geschlecht					
Männlich	88	57.5	40	48	
Weiblich	65	42.5	37	28	
Total	153	100	77	76	0.161
Raucheranamnese					
positiv	133	86.9	68	65	
negativ	20	13.1	9	11	
Total	153	100	77	76	0.609

Tab. 5.1: Korrelation von dichotomisiertem SUV_{Max} mit Alter, Geschlecht und Raucheranamnese im Gesamtkollektiv ($n=153$).

5.2 Nuklearmedizinische Parameter

Aus den Daten der PET-CT-Untersuchungen wurden der SUV_{Max} -Wert sowie das cTNM-Stadium ermittelt. Der SUV_{Max} wurde am Median in ≤ 6.6 vs. > 6.6 dichotomisiert (Range 0.1 bis 25 g/ml).

Nuklearmedizin	Gesamtkollektiv					Teilkollektiv Vor Initialtherapie					Teilkollektiv Nach Initialtherapie				
	N	%	$SUV_{Max} \leq 6.6$	$SUV_{Max} > 6.6$	p	N	%	$SUV_{Max} \leq 6.6$	$SUV_{Max} > 6.6$	p	N	%	$SUV_{Max} \leq 6.6$	$SUV_{Max} > 6.6$	p
cT															
Tx	13	73.9	52	61		95	74.2	39	56		18	72	13	5	
T0	2	13	2	0		2	16	2	0		0	0	0	0	
T1	12	7.8	11	1		12	9.4	11	1		0	0	0	0	
T2	6	3.9	4	2		5	3.9	4	1		1	4	0	1	
T3	13	8.5	6	7		10	7.8	4	6		3	12	2	1	
T4	6	3.9	2	4		3	2.3	1	2		3	12	1	2	
fehlen	1	0.7				1	0.8				0	0			
Total	153	100	77	75	<u>0.029</u>	128	100	61	66	<u>0.008</u>	25	100	16	9	0.316
cN															
Nx	12	7.8	11	1		12	9.4	11	1		0	0	0	0	
N0	91	59.5	47	44		77	60.2	38	39		14	56	9	5	
N1	13	8.5	4	9		13	10.2	4	9		0	0	0	0	
N2	32	20.9	12	20		23	18	7	16		9	36	5	4	
N3	4	2.6	3	1		2	1.6	1	1		2	8	2	0	
fehlen	1	0.7				1	0.8				0	0			
Total	153	100	77	75	<u>0.010</u>	128	100	61	66	<u>0.009</u>	25	100	16	9	0.496
cM															
Mx	18	11.8	10	8		10	7.8	4	6		8	32	6	2	
M0	125	81.7	61	64		110	85.9	53	57		16	60	8	7	
M1	10	6.5	6	4		8	6.3	4	4		2	8	2	0	
Total	153	100	77	76	0.709	128	100	61	67	0.876	25	100	16	9	0.319

Tab. 5.2: Korrelation von SUV_{Max} mit cTNM.

5.3 Klinisch-pathologische Parameter

Folgende klinisch-pathologischen Parameter wurden erfasst: pTNM Stadium, Grading, Tumorgrösse, Lymphgefässinvasion, Blutgefässinvasion, Invasion der Pleura visceralis und Anwesenheit von bronchiolo-alveolärem Wachstumsmuster im Tumor. Die Tumorgrösse wurde am Median in ≤ 3.25 vs. > 3.25 cm dichotomisiert (Tab. 5.3).

Pathologie	Gesamtkollektiv					Teilkollektiv Vor Initialtherapie					Teilkollektiv Nach Initialtherapie				
	N	%	SUV _{Max} ≤ 6.6	SUV _{Max} > 6.6	p	N	%	SUV _{Max} ≤ 6.6	SUV _{Max} > 6.6	p	N	%	SUV _{Max} ≤ 6.6	SUV _{Max} > 6.6	p
pT															
T1	36	23.5	25	11		34	26.6	24	10		2	8	1	1	
T2	89	58.2	42	47		72	56.3	31	41		17	68	11	6	
T3	11	7.2	2	9		8	6.3	1	7		3	12	1	2	
T4	10	6.5	5	5		8	6.3	3	5		2	8	2	0	
fehlend	7	4.6				6	4.7				1	4			
Total	153	100	74	72	<u>0.017</u>	128	100	59	63	<u>0.007</u>	25	100	15	9	0.483
pN															
N0	72	47.1	39	33		64	50	35	29		8	32	4	4	
N1	23	15	8	15		20	15.6	7	13		3	12	1	2	
N2	46	30.1	24	22		35	27.3	16	19		11	44	8	3	
N3	2	1.3	2	0		0	0	0	0		2	8	2	0	
fehlend	10	6.5				9	7				1	4			
Total	153	100	73	70	0.199	128	100	58	61	0.280	25	100	15	9	0.346
cM															
Mx	3	2	2	1		1	0.8	0	1		2	8	2	0	
M0	123	80.4	63	60		107	83.6	54	53		16	64	9	7	
M1	27	17.6	12	15		20	15.6	7	13		7	28	5	2	
Total	153	100	77	76	0.693	128	100	61	67	0.282	25	100	16	9	0.425
Grading															
G1	6	3.9	6	0		6	4.7	6	0		0	0	0	0	
G2	62	40.5	32	30		54	42.2	25	29		8	32	7	1	
G3	77	50.3	35	42		62	48.4	28	34		15	60	7	8	
fehlend	8	5.2				6	4.7				2	8			
Total	153	100	73	72	<u>0.035</u>	128	100	59	63	<u>0.034</u>	25	100	14	9	0.056
BAC-Komponente															
vorhanden	38	24.8	27	11		35	27.3	25	10		3	12	2	1	
nicht vorhanden	99	64.7	43	56		81	63.3	32	49		18	72	11	7	
fehlend	16	10.5				12	9.4				4	16			
Total	153	100	70	67	<u>0.004</u>	128	100	57	59	<u>0.002</u>	25	100	13	8	0.854
Lymphgefässinvasion															
L0	19	12.4	11	8		16	12.5	9	7		3	12	2	1	
L1	125	81.7	62	63		106	82.8	50	56		19	76	12	7	
fehlen	9	5.9				6	4.7				3	12			
Total	153	100	73	71	0.500	128	100	59	63	0.498	25	100	14	8	0.907
Blutgefässinvasion															
V0	95	62.1	55	40		82	64.1	47	35		13	52	8	5	
V1	49	32	18	31		40	31.3	12	28		9	36	6	3	
fehlend	9	5.9				6	4.7				3	12			
Total	153	100	73	71	<u>0.015</u>	128	100	59	63	<u>0.005</u>	25	100	14	8	0.806
Pleurainfiltration															
P0	75	49	41	34		63	49.2	32	31		12	48	9	3	
P1	69	45.1	32	37		59	46.1	27	32		10	40	5	5	
fehlend	9	5.9				6	4.7				3	12			
Total	153	100	73	71	0.320	128	100	59	63	0.578	25	100	14	8	0.225
Tumordurchmesser															
≤ 3.25 cm	72	47.1	45	27		62	48.4	39	23		10	40	6	4	
> 3.25 cm	74	48.4	29	45		60	46.9	20	40		14	56	9	5	
fehlend	7	4.6				6	4.7				1	4			
Total	153	100	74	72	<u>0.005</u>	128	100	59	63	<u>0.001</u>	25	100	15	9	0.831

Tab. 5.3: Korrelation von dichotomisiertem SUV_{Max} mit klinisch-pathologischen Parametern innerhalb von Gesamtkollektiv und Teilkollektiven vor und nach Initialtherapie.

5.4 Korrelationen von PET-CT mit Histologie

SUV_{Max} vs. pT

Ein wichtiger Parameter der PET-Untersuchung in der Diagnostik ist der maximal standardized uptake value (SUV_{Max}). In dieser Studie wurden diverse histomorphologische Parameter mit den SUV_{Max}-Werten korreliert. Wird der SUV_{Max} mit dem pT-Stadium, also dem pathologisch erfassten Tumorstadium, verglichen, so ergeben sich folgende Resultate. Im Gesamtkollektiv zeigte sich eine positive hoch signifikante Korrelation (KT: tau=0.282; P<0.01; SR: rho=0.349, p<0.01) zwischen dem SUV_{Max} und dem pT-Stadium. Somit geht ein höheres Tumorstadium mit einem erhöhten SUV_{Max} des Primärtumors einher. In der dichotomisierten Gruppe mit hohen SUV_{Max}-Werten (SUV_{Max} >6.6g/ml) finden sich mit guter Signifikanz die Fälle mit hohem pT-Stadium wieder, und die Gruppe mit tiefen SUV_{Max}-Werten (SUV_{Max} <6.6g/ml) geht mit niedrigen pT-Stadien einher (Chi²=10.154, p=0.017). Dies bestätigt sich auch in dem Kollektiv vor der Initialtherapie (Chi²=12.035, p=0.007). Nach einer Chemotherapie kann nicht mehr derselbe Schluss gezogen werden. Die Datenlage ist dazu allzu sehr inhomogen, diese Tatsache erlaubt es nicht eine Korrelation nachzuweisen (KT: tau=0.26; p>0.05).

Noch eindeutigere Ergebnisse liegen vor, wenn das Gesamtkollektiv wie auch das Teilkollektiv vor der Initialtherapie in drei Gruppen eingeteilt werden. In einer Arbeit von Downey et al. wurde bereits beschrieben, dass nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome mit einem SUV_{Max}-Wert von >9 g/ml einen extrem aggressiven Verlauf aufzeigen [32]. Anhand des SUV_{Max}-Werts wurde nun die beschriebenen Kollektive trichotomisiert und es zeigte sich ein sehr hohes statistisch signifikantes Resultat (Tab. 5.4).

Die grössten SUV_{Max}-Werte (bis zu 25 g/ml) wurden bei Tumoren mit dem Stadium pT2 gemessen, es handelt sich jedoch um Einzelfälle und somit um statistische Ausreisser (Fall 32 und 62) (Abb. 5.1).

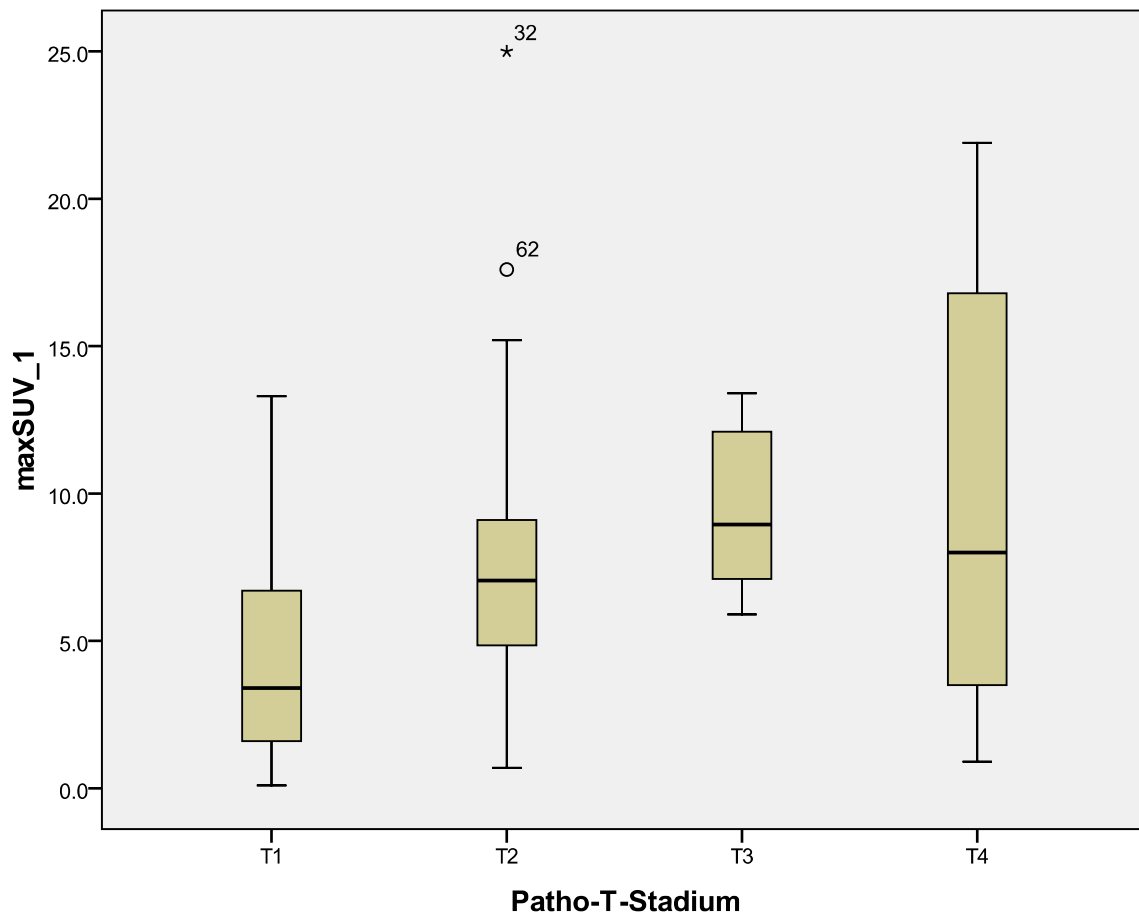


Abb. 5.1: SUV_{Max} vs. pT , vor Initialtherapie

SUV_{Max} vs. pN

Wird anstatt dem pT -Stadium zum SUV_{Max} , das pN -Stadium, also der postoperativ ermittelte regionale Lymphknotenbefall, korreliert, so zeigt sich ein gespiegeltes Bild bezüglich der Signifikanz der Korrelationen. 143 Patienten haben einen gerechneten SUV_{Max} -Wert und ein pathologisch bestimmbares N -Stadium. An diesen Fällen zeigten die statistischen Auswertungen keine signifikante Korrelation auf (KT: $\tau=0.37$, SR: $\rho=0.51$, $P>0.05$). Wenn nun die Fälle in zwei Gruppen zusammengezogen werden in eine Gruppe mit tiefem und eine mit hohem SUV_{Max} -Wert, so ergeben sich auch da keine signifikante Verhältnisse zwischen dem Lymphknoten-Stadium und den SUV_{Max} -Werten ($\chi^2=4.657$, $p=0.199$). Die praktisch selben Resultate sind im Teilkollektiv vor der Initialtherapie mit 119-Patienten ersichtlich (KT: $\tau=0.113$, SR: $\rho=0.144$, $p>0.05$). Dem gegenüber steht das Teilkollektiv nach der Initialtherapie mit insgesamt 24 Patienten. Bei dem kleinen Kollektiv ergab der Kendall's Tau-beta Test eine negative signifikante Korrelation (KT: $\tau=-0.290$, $p<0.05$). In diesem Kollektiv haben Patienten mit einem hohen SUV_{Max} -Wert nach

der initialen Chemotherapie ein tieferes N-Stadium als diejenigen Patienten mit einem tieferen SUV_{Max} -Wert. Dieses Resultat ist bei einem sehr kleinen vorliegenden Kollektiv jedoch mit Vorsicht zu interpretieren und ergibt die notwendige Signifikanz nur bei einseitigen Tests. Der zweiseitige Kendall's Tau beta Test ergibt nicht mehr den erforderlichen Wert, um das nötige Signifikanz-Niveau zu erreichen (KT: $\tau=-0.290$, $p>0.05$). Da das Verhalten der Parameter zueinander nicht im Voraus abschätzbar war, somit die Richtung des zu untersuchenden Effekts nicht bekannt ist, müssen zweiseitige Tests zur Signifikanzprüfung verwendet werden. In diesem Fall bedeutet dies, dass auch bei dem letzteren Teilkollektiv keine statistisch signifikante Korrelation vorliegt.

SUV_{Max} vs. Grading

Ein wichtiger Bestandteil der histologischen Beurteilung ist das Gradieren der Tumore, das sogenannte Grading. Die Einteilungen des Grading geht von G1 - „gut differenziert“ über G2 - „mässig differenziert“ bis G3 - „wenig differenziert“, und widerspiegelt die biologische Ausdifferenzierung des Tumorgewebes verglichen mit dem Normalgewebe. Anhand des Grading kann demzufolge auf den Grad der Entartung des Primärtumorgewebes geschlossen werden.

Im Gesamtkollektiv war es möglich aus 183 Fällen für 172 Patienten ein histologisches Grading zu bestimmen. Von 10 Patienten liegen nur Lymphknotenbiopsien vor. Regelkonform darf an jeglichen Metastasen, somit auch bei Lymphknotenmetastasen, kein Grading durchgeführt werden, weshalb von diesen 10 Patienten in dieser Studie keine Daten bezüglich des Grading vorliegen. Bei einer Patientin konnte das Grading nach initialer Chemotherapie nicht beurteilt werden. Von den verbleibenden 172 Patienten hatten 7 (4.1%) ein G1, 78 (45.3%) ein G2 und 87 (50.6%) ein G3.

Zwischen der Höhe des SUV_{Max} -Werts und dem Differenzierungsgrad des Primärtumors besteht eine statistisch signifikante positive Korrelation (KT: $\tau=0.181$; SR: $\rho=0.227$; $p<0.01$). Weniger gut differenzierte Primärtumore gehen mit einem deutlich höheren SUV_{Max} -Wert einher. Dies widerspiegelt sich auch gut in dem mittels dem SUV_{Max} -Median dichotomisierten Gesamtkollektiv ($\chi^2=6.695$, $p=0.035$).

Von den insgesamt 154 Patienten, welche die PET-Untersuchung vor der Initialtherapie hatten, konnte von 146 Patienten ein Grading erhoben werden. Die Verteilung in diesem Teilkollektiv ist praktisch identisch mit demjenigen des Gesamtkollektivs. 7 (4.8%) Patienten konnte ein G1 zugeordnet werden, 69 (47.8%) ein G2 und 70 (47.9%) ein G3. Wie schon aus der Boxplot-Grafik (Abb. 5.2) ersichtlich erscheint, zeichnet sich auch hier eine positive Korrelation ab (KT: $\tau=0.156$; SR: $\rho=0.197$; $p<0.05$). Wird das Teilkollektiv nach einer Initialtherapie betrachtet, so liegt bei 26 Patienten ein Grading vor. Das Grading G1 kam in dieser Gruppe nicht vor (0%), G2 konnte bei 9 (34.6%) und G3 bei 17 (65.4%) Patienten diagnostiziert werden. Die Korrelation zwischen SUV_{Max} -

Wert und Grading war demzufolge auch in diesem Teilkollektiv signifikant (KT: $\tau=0.393$; $p<0.05$), ausser wenn das Teilkollektiv in eine Gruppe mit niedrigen und hohen SUV_{Max} -Werte dichotomisiert wird, ist das Signifikanzniveau nur knapp verpasst ($\chi^2=3.652$, $p=0.056$).

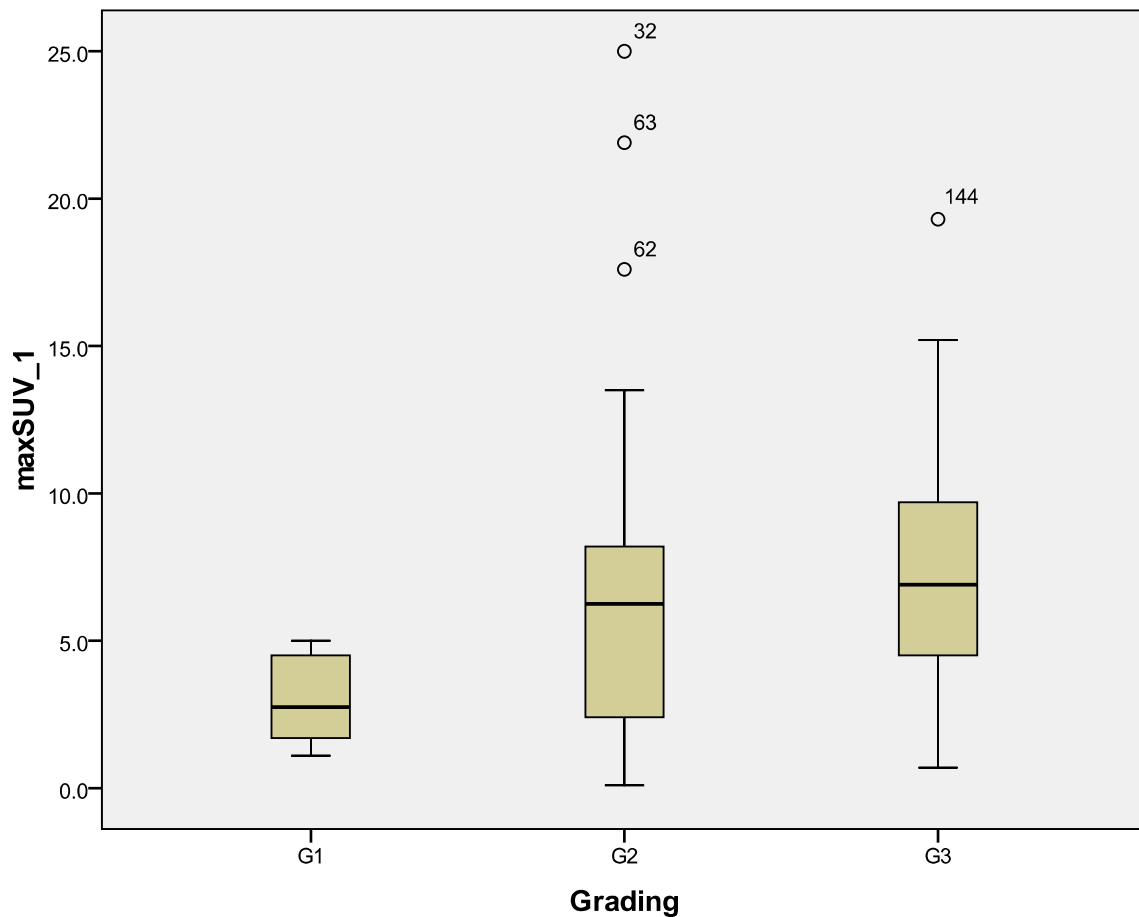


Abb. 5.2: SUV_{Max} vs. Grading, Gesamtkollektiv.

Eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen dem SUV_{Max} -Wert und dem Grading konnte in allen Patientenkollektiven nachgewiesen werden. Dies widerspiegelt Resultate aus früheren Studien an kleineren Kollektiven, die auch eine positive Korrelation des SUV_{Max} mit dem Grading beschrieben haben, und auch aufzeigen, dass ein weniger differenzierter Tumor einen höheren SUV_{Max} hat [2, 6, 33].

SUV_{Max} vs. V1

Von 172 Patienten wurden die histologischen Schnitte auf Tumorinvasion in die Blutgefässe untersucht. Im Gesamtkollektiv hatten 59 (34.3%) Patienten eine Histologie, die eine eindeutige Invasion in Arterien oder Venen darstellte. Die übrigen 113 (65.7%) Patienten hatten keine

nachweisbare Blutgefässinvasion aufgrund der histo-morphologischen Gewebsuntersuchungen. Wenn der SUV_{Max} -Wert mit der Blutgefässinfiltration (V1) verglichen wird, so zeigt sich eine hoch signifikante positive Korrelation (KT: $\tau=0.256$; SR: $\rho=0.311$; $p<0.01$). Hohe Tracer-Uptake in den Tumorzellen ist demzufolge korreliert mit einer höheren Blutgefässinfiltrationsrate. Dies bestätigt sich im Teilkollektiv vor der Initialtherapie (Abb. 5.3). In dieser Gruppe sind 154 Patienten erfasst, von denen 147 bezüglich Blutgefässinvasion beurteilt werden konnten. Eine oder mehrere Blutgefässinvasionen zeigten sich in 48 (32.7%) Patienten. 99 (67.3%) Patienten ohne Initialtherapie hatten keine Blutgefässinvasionen im Bereich des Primärtumors. Die positive Korrelation ist auch in diesem Teilkollektiv hoch signifikant (KT: $\tau=0.285$; SR: $\rho=0.347$; $p<0.01$). Auch in durch den Median der SUV_{Max} -Werte dichotomisierten Gruppen zeigt sich ein statistisch eindeutiger Zusammenhang zwischen hohen SUV_{Max} -Werten und der Bildung von Blutgefässinfiltrationen im Gesamtkollektiv, sowie auch bei den Patienten vor einer Initialtherapie ($\chi^2=5.791$, $p=0.016$; respektive $\chi^2=8.032$, $p=0.005$).

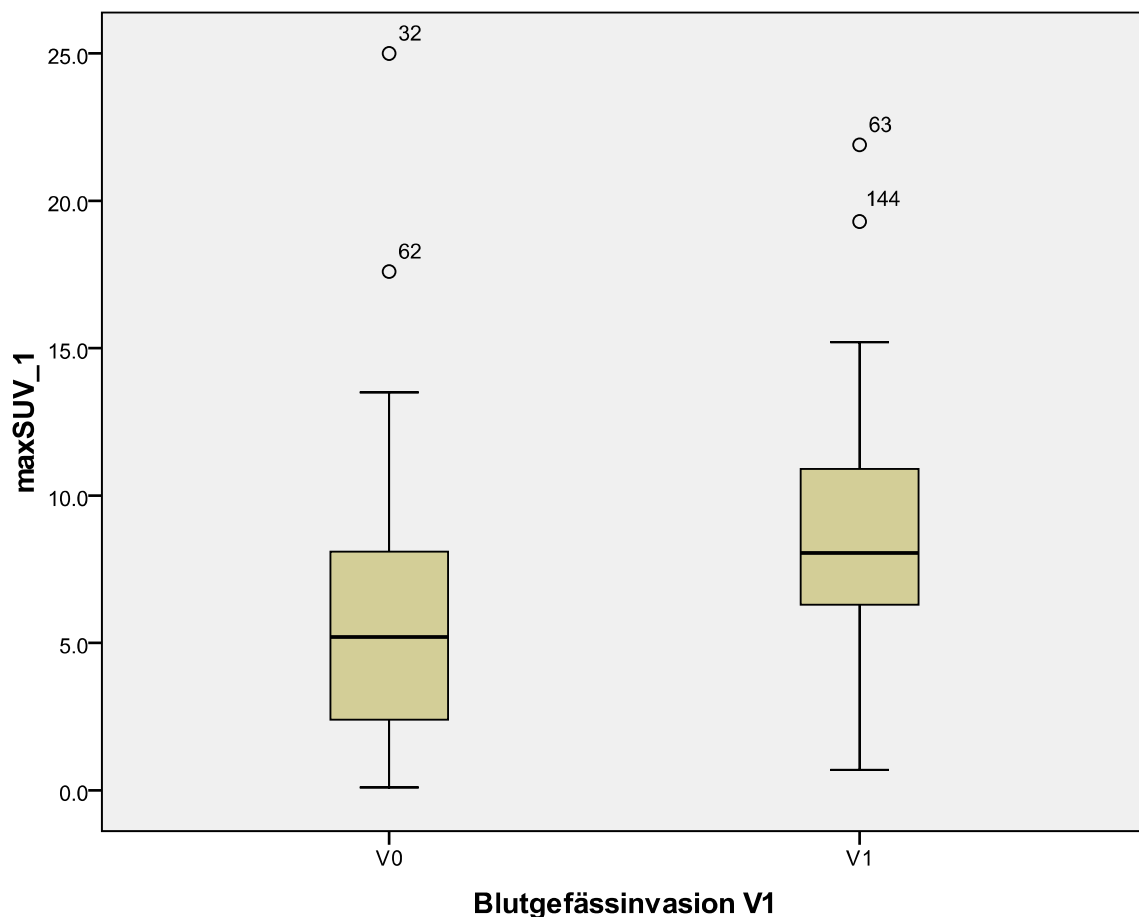


Abb. 5.3: SUV_{Max} vs. V1, vor der Initialtherapie.

Dem gegenüber steht das Teilkollektiv nach der Initialtherapie mit 25 Patienten. 13 (52.0%) hatten keine nachweisliche Blutgefässinfiltration, bei 9 (36.0%) wurde eine Infiltration gefunden und die Daten von 3 Patienten waren nicht konklusiv. Eine eindeutige Korrelation ist in diesem Kollektiv nicht zu eruieren, das nötige Signifikanzniveau wird nicht erreicht, weder im Direktvergleich (KT: $\tau=0.116$; SR: $\rho=0.139$; $p>0.05$) noch in den dichotomisierten Gruppen ($\chi^2=0.06$, $p=0.806$). Hohe SUV_{Max} -Werte, vor allem Werte über 6.6 und insbesondere Werte über 9 g/ml, korrelieren bei präoperativen Patienten ohne neoadjuvante Chemotherapie mit einer Blutgefässinfiltration (Tab. 5.4).

SUV_{Max} vs. L1

Es liegt auf der Hand, nicht nur die Korrelation mit der Blutgefässinfiltration zu analysieren, sondern auch die Lymphgefässinfiltration (L1), die sogenannte Lymphangiosis carcinomatosa. Auch zu dieser Fragestellung wurden histologische Schnitte von 172 Patienten untersucht. Insgesamt wiesen 149 (86.6%) Patienten eine Lymphgefässinfiltration auf und bei 23 (13.4%) konnte keine Tumordinfiltration der Lymphgefässe nachgewiesen werden. Wird nun der SUV_{Max} -Wert mit dem Parameter der Lymphgefässinfiltration korreliert, so kann im Direktvergleich keine statistisch signifikante Korrelation erhoben werden (KT: $\tau=0.32$; SR: $\rho=0.039$; $p>0.05$). Auch wenn das Gesamtkollektiv anhand des Medians aller SUV_{Max} -Werte in 2 Gruppen geteilt wird, so ergeben sich keine eindeutigen Aussagen bezüglich der Korrelation zwischen einer Lymphangiosis carcinomatosa und einem hohen respektiv niedrigen SUV_{Max} -Wert ($\chi^2=0.454$, $p=0.5$).

Beim Teilkollektiv der Patienten mit einer PET-Untersuchung vor (147 Patienten) sowie auch nach (25 Patienten) der Initialtherapie ergeben sich ähnliche Werte mit folglich dem selben Ausbleiben einer signifikanten Korrelation zwischen SUV_{Max} und der Lymphgefässinfiltration (KT: $\tau=0.018$, SR: $\rho=0.021$, $p>0.05$; respektive KT: $\tau=0.202$, SR: $\rho=0.240$, $p>0.05$).

SUV_{Max} vs. Pleurainfiltration

Als weiteren morphologischen Marker wurde die Pleurainfiltration durch den Primärtumor ausgewertet. Als Pleurainfiltration (P1) wurde einerseits der Durchbruch der Pleura visceralis gewertet, wie auch die alleinige Infiltration der Elastica durch den Primärtumor.

Von den 172 beurteilbaren Fällen zeigten 96 (55.8%) keine Infiltration der Pleura. Bei 76 (44.2%) konnte ein Pleuradurchbruch oder eine Pleurainfiltration auf den histologischen Schnitten nachgewiesen werden. Gemäss den durchgeführten statistischen Tests existiert eine schwache positive signifikante Korrelation zwischen der Pleurainfiltration und dem SUV_{Max} -Wert der PET-

Untersuchung (KT: $\tau=0.140$, SR: $\rho=0.171$, $p<0.05$).

Wenn aus dem Gesamtkollektiv die Patienten rausgefiltert werden, welche vor der Initialtherapie einer PET-Untersuchung unterzogen wurden (147 Patienten), so haben 83 (56.5%) keine und 64 (43.5%) haben eine Pleurainfiltration durch den Primärtumor. Es kommt jedoch beim Vergleich mit dem SUV_{Max} -Wert keine signifikante Korrelation zustande (KT: $\tau=0.122$, SR: $\rho=0.149$; $p>0.05$). Genauso sieht es beim Rechnen der Daten von den Patienten, die nach einer Initialtherapie eine PET-Untersuchung hatten (25 Patienten), aus (KT: $\tau=0.266$, SR: $\rho=0.317$, $p>0.05$). Im Gesamtkollektiv wie auch in den genannten Teilkollektiven kommen selbst nach Aufteilung durch den SUV_{Max} -Trennwert keine signifikanten Resultate beim Vergleich der dichotomisierten Gruppen mit dem niedrigeren und dem höheren SUV_{Max} -Wert zustande (Gesamtkollektiv: $\chi^2=0.988$, $p=0.32$; Teilkollektiv vor der Therapie: $\chi^2=0.309$, $p=0.578$; Teilkollektiv nach der Therapie: $\chi^2=1.473$, $p=0.225$).

SUV_{Max} vs. Tumordurchmesser

Der Durchmesser des Primärtumors ist ein wichtiger Staging-Parameter. Er ist diskriminierend zwischen dem T1 und dem T2 Stadium. Nicht-Kleinzellige Lungentumore ohne Infiltration in andere anatomische Strukturen mit einem Durchmesser von bis zu 3cm werden als T1 eingestuft. Tumore mit einem Durchmesser, der grösser als 3cm ist, erhalten mindestens das Stadium T2. Für das Erreichen höherer Stadien sind vorwiegend Infiltrationen in benachbarte anatomische Strukturen, wie die Brustwand, das Zwerchfell, das Perikard, das Herz, das Mediastinum, die grossen Blutgefässe, den Oesophagus oder die Wirbelkörper nötig.

Im vorliegenden Gesamtkollektiv lagen Primärtumore mit Durchmessern von 0.3cm bis zu 13.0cm vor. Der Mittelwert lag bei 3.773cm und der Median bei 3.25cm.

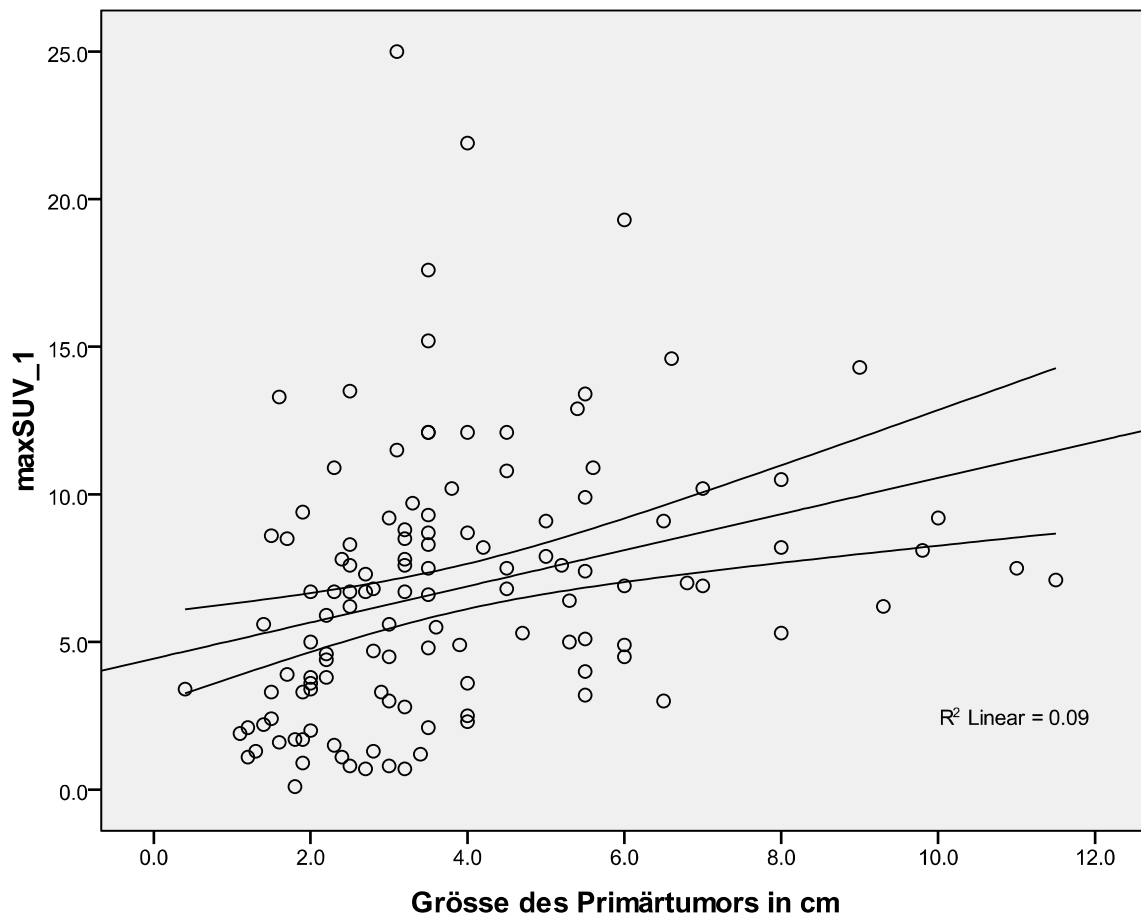


Abb. 5.4: SUV_{Max} vs. Tumordurchmesser, vor der Initialtherapie.

Wird der SUV_{Max} -Wert mit der Primärtumorgrösse verglichen, so ist eine positive Korrelation erkennbar, die nach statistischen Tests im Gesamtkollektiv signifikant sind (Pearson=0.288, KT: tau=0.275, SR: rho=0.399, $p<0.01$). Die selbe Signifikanz ist auch bei der oben beschriebenen Korrelation im Teilkollektiv der Patienten vor der Initialtherapie festzustellen (Pearson=0.301, KT: tau=0.299, Sr. rho=0.439, $p<0.01$), (Abb. 5.4). Nach Unterteilung des Gesamtkollektivs sowie auch des Teilkollektivs vor der Initialtherapie durch die Mediane der SUV_{Max} -Werte und der Tumordurchmesser, wird auch eine statistisch hochsignifikante Korrelation erreicht ($Chi^2=7.934$, $p=0.005$; respektive $Chi^2=10.676$, $p=0.001$). Grössere Primärtumore weisen demzufolge deutlich höhere SUV_{Max} -Werte auf. Dies zeigt sich auch besonders deutlich im trichotomisiert analysierten Teilkollektiv vor der Initialtherapie (Tab. 5.4).

Pathologie	Gesamtkollektiv			P	Teilkollektiv Vor der Initialtherapie			P
	SUV _{Max} <2.5	SUV _{Max} 2.5-9	SUV _{Max} >9		SUV _{Max} <2.5	SUV _{Max} 2.5-9	SUV _{Max} >9	
pT								
T1	16	18	3		14	17	3	
T2	10	56	23		7	46	19	
T3	0	5	6		0	4	4	
T4	2	4	4		1	3	4	
Total	27	83	36	<u>0.001</u>	22	70	30	<u>0.001</u>
pN								
N0	16	38	18		16	35	14	
N1	1	17	5		1	16	4	
N2	9	23	14		6	16	13	
N3	0	2	0		0	0	0	
Total	26	80	37	0.323	22	66	31	0.126
cM								
Mx	1	1	1		0	0	1	
M0	25	69	29		21	61	25	
M1	3	14	10		3	9	8	
Total	29	84	40	0.517	24	70	34	0.269
Grading								
G1	2	4	0		2	4	0	
G2	17	33	12		14	28	12	
G3	8	45	24		6	38	18	
Total	27	82	36	<u>0.043</u>	22	70	30	0.104
BAC-Komponente								
vorhanden	13	19	6		12	18	5	
nicht vorhanden	13	58	28		9	48	24	
Total	26	77	34	<u>0.014</u>	21	66	29	<u>0.007</u>
Lymphgefässinvasion								
L0	6	9	4		4	9	3	
L1	21	73	31		18	61	27	
Total	27	82	35	0.306	22	70	30	0.686
Blutgefässinvasion								
V0	25	54	16		21	48	13	
V1	2	28	19		1	22	17	
Total	27	82	35	<u>0.001</u>	22	70	30	<u>0.001</u>
Pleurainfiltration								
P0	20	39	16		16	33	14	
P1	7	43	19		6	37	16	
Total	27	82	37	<u>0.039</u>	22	70	30	0.092
Tumordurchmesser								
≤3.25cm	21	43	8		19	36	7	
>3.25cm	6	40	28		3	34	23	
Total	27	83	36	<u>0.001</u>	22	70	30	<u>0.001</u>

Tab. 5.4: Korrelation von trichotomisiertem SUV_{Max} mit klinisch-pathologischen Parametern.

Bei dem Patientenkollektiv, das nach der Initialtherapie eine PET-CT-Untersuchung erhalten hat, ist keine signifikante Korrelation der beiden Parameter zu erkennen (Pearson=0.159, KT: tau=0.119, SR: rho=0.134, p>0.05). Dies liegt vor allem an dem verhältnismässig kleinen Kollektiv (25 Patienten). In diesem kleinen Kollektiv sind Durchmesser von 0.5cm bis 10.0cm nach initialer Chemotherapie gemessen worden. Pro Tumordurchmesser konnte jeweils nur ein Fall zugewiesen werden, was sich in den statistischen Testsungünstig erweist.

Bei den Patienten vor der initialen Therapie liegt eine gute positive Korrelation zwischen dem SUV_{Max}-Wert und dem maximalen Tumordurchmesser vor. Dass bei Adenokarzinomen der Lunge eine positive Korrelation zwischen dem maximalen Tumordurchmesser und dem SUV_{Max} besteht, wird auch in anderen Studien bestätigt [2-3, 6]. Bei Patienten nach initialer Chemotherapie kann im Folge-PET-CT diesbezüglich in dieser Studie keine Aussage gemacht werden, da das Patientenkollektiv dazu zu klein ist.

SUV_{Max} vs. BAC

In Adenokarzinomen der Lunge kann es zu spezifischen Differenzierungen kommen, was die histopathologische Einteilung in Subtypen zur Folge hat. Einer der häufigsten Subtypen ist das Bronchiolo-Alveoläre Karzinom (BAC). Oft besteht nicht der ganze Tumor aus dem für das BAC typische Wachstumsmuster, das die normotopen Alveolarwände mit einer Tumorzellschicht auskleidet, oder geradezu austapeziert. Sondern meistens gibt es einzelne abgrenzbare Areale mit dem für das BAC typischen alveolen-auskleidenden Wachstumsmuster. In der vorliegenden retrospektiven wiederholten Untersuchung der histologischen Schnitte wurde keine exakte Schätzung der prozentualen Anteile der BAC-Anteile vorgenommen. Es wurde lediglich bestimmt, ob der jeweilige Primärtumor eine BAC-Komponente besitzt oder nicht. Aus dem Gesamtkollektiv wurde bei 46 (28.2%) Patienten einen BAC-Anteil gefunden.

Werden nun wie oben erwähnt die Patienten des Teilkollektivs vor der Initialtherapie in eine Gruppe mit BAC-Anteilen und in eine Gruppe ohne jeglichen BAC-Anteil gruppiert, so wird ersichtlich, dass die Gruppe mit den BAC-Anteilen im Primärtumor einen statistisch deutlich signifikanten tieferen SUV_{Max}-Wert hat (KT: tau=-0.262, SR: rho=-0.318, p<0.01), (Abb. 5.5). Bestätigt wird dies auch in den durch den SUV_{Max}-Median dichotomisierten Gruppen (Gesamtkollektiv: Chi²=8.382, p=0.004; Teilkollektiv vor der Therapie: Chi²=9.965, p=0.002). Dies stimmt mit Resultaten aus anderen Studien sehr gut überein [2-4, 6].

Nach einer initialen, neoadjuvanten Chemotherapie konnte in den vorliegenden Tumoren bei 3 Patienten BAC-Anteile beobachtet werden. Bei einer so kleinen Stichprobe waren jedoch keine zufriedenstellenden statistischen Untersuchungen im betreffenden Teilkollektiv möglich.

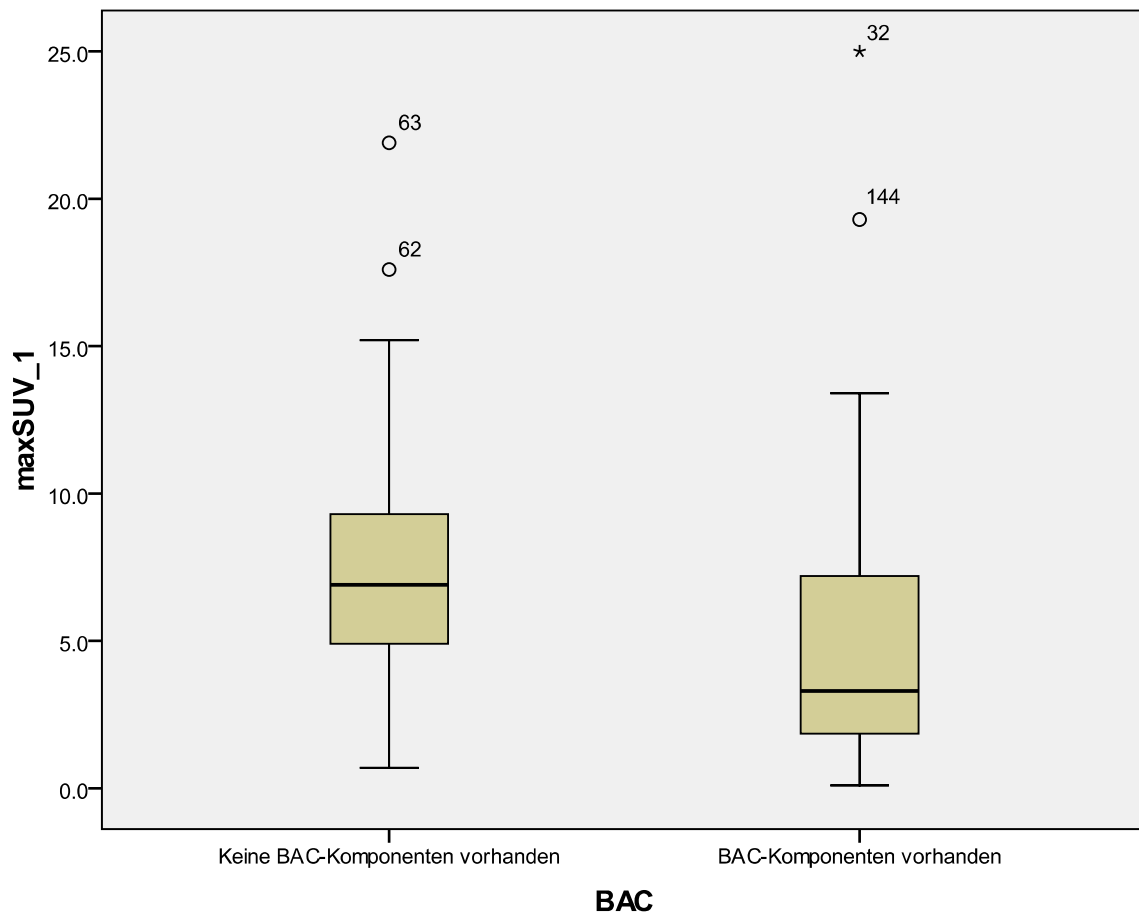


Abb. 5.5: SUV_{Max} vs. BAC, vor der Initialtherapie, Aufteilung in BAC vorhanden/nicht-vorhanden.

SUV_{Max} vs. Y

Werden die SUV_{Max} -Werte der PET-CT-Untersuchung von Patienten vor einer Initialtherapie, sei es nun eine Chemotherapie oder ein chirurgischer Eingriff, mit denjenigen SUV_{Max} -Werten von Patienten nach einer initialen Chemotherapie verglichen, so ist eine negative Korrelation erkennbar. Diese Korrelation bleibt jedoch nur deutungsweise erkennbar, die dazu nötige statistische Signifikanz wird dabei nicht erreicht (KT: $\tau = -0.019$, SR: $\rho = -0.023$, $p > 0.05$). Auch durch Zusammenfassen von grösseren Patientengruppen durch Dichotomisierung anhand des SUV_{Max} -Medians können keine relevanten Unterschiede bezüglich SUV_{Max} -Wert vor respektive nach einer Chemotherapie aufgezeigt werden ($\chi^2 = 1.687$, $p = 0.194$). Eine Erklärung dazu dürfte möglicherweise auch hier das relativ kleine Teilkollektiv (28 Patienten, 15.3%) der Patienten mit einer PET-CT-Untersuchung nach initialer Chemotherapie bringen.

6. Diskussion

6.1 Allgemein

Bösartige Lungentumore zählen weltweit zu den häufigsten Krebserkrankungen bei Männern wie auch bei Frauen. Hierbei handelt es sich vorwiegend um Nicht-Kleinzellige Bronchialkarzinome. Waren bisher aus dieser Gruppe vor allem die Plattenepithelkarzinome zahlenmässig im Vordergrund, so ist zu beobachten, dass immer häufiger Adenokarzinome aus der Gruppe der Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinomen diagnostiziert werden. Sehr wahrscheinlich hat dies mit sich verändernden Verhaltensmuster des Tabakkonsums, wie auch mit der Exposition gewisser Umweltgifte, zu tun [9-15].

Bei einer sich laufend steigernden Inzidenz dieser spezifischen Krebserkrankung liegt es auf der Hand, die diagnostischen wie natürlich auch therapeutischen Möglichkeiten zu reflektieren und zu optimieren. Dies erfordert eine intensive Auseinandersetzung mit dem Themengebiet der Bronchialkarzinome, nicht zuletzt der spezifischen Krebsforschung auf diesem Gebiet. Dazu zählt die Diagnostik, um erstens die bronchialkarzinom-positiven Patienten in Screening-Verfahren zu erfassen. Und zweitens bei den richtig detektierten Patienten ein korrektes Staging zu erhalten, um die nachfolgenden therapeutischen Schritte optimal festlegen zu können. Des Weiteren sind laufend Verbesserungen und Anpassungen im Bereich der chirurgischen, wie auch immer mehr der onkologischen Therapie von Nöten. Nicht ausser Acht zu lassen ist die Nachsorge, auch nach kurativ erfolgter Therapie.

Diese Arbeit befasst sich vorwiegend mit einem Teilaspekt der bildgebenden Tumordiagnostik, der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), respektive der PET-CT im Zusammenhang mit Adenokarzinomen der Lunge. Um die betreffenden nuklearmedizinischen Resultate besser einschätzen, interpretieren und in die therapeutische Entscheidungsfindung einfließen lassen zu können, wurden nuklearmedizinische mit histopathologischen Parametern als Goldstandard verglichen.

6.2 Resultate der aktuellen Arbeit

Es wurde bei 183 Patienten, die zwischen Januar 2001 und Juli 2007 am Universitätsspital Zürich hospitalisiert waren, die Messungen aus der PET-CT-Untersuchung mit den histomorphologischen

Eigenschaften der operativ resezierten Tumore verglichen.

Auf Seite der nuklearmedizinischen Daten wurde der SUV_{Max} -Wert verwendet, welcher den Fokus der am meisten ^{18}F -FDG-anreichernden Tumorlokalisation darstellt. Dieser Wert wurde mit dem pTNM-Stadium, dem Tumor-Grading, der Lymphgefäß-, Blutgefäß- und Pleura-Infiltration durch den Primärtumor, dem bronchiolo-alveolären Wachstumsmuster sowie dem Durchmesser des Primärtumors verglichen. Die vorliegenden Resultate der statistischen Auswertungen stellen einen klaren Zusammenhang zwischen den SUV_{Max} -Werten und folgenden ermittelten Parametern aus den pathologischen Untersuchungen.

Ein tiefes pT Stadium geht einher mit tiefen SUV_{Max} -Werten, und vice versa weisen fortgeschrittene Tumore mit einem hohen pT-Stadium SUV_{Max} -Werte von über 6.6 g/ml auf. Ähnlich hoch signifikante Resultate werden beim Vergleich der SUV_{Max} -Werte mit den Tumordurchmessern beobachtet. Je stärker der Tumordurchmesser ist, desto höhere SUV_{Max} -Werte können im vorliegenden Tumor gemessen werden. Dass die Korrelationen des pT Stadium mit dem der Tumordurchmesser übereinstimmt, ist gut nachvollziehbar. Ist doch das pT-Stadium unter anderem auch vom Tumordurchmesser direkt abhängig, indem dass Primärtumore mit einem Durchmesser von über 3cm in jedem Fall bereits in das höhere pT2-Stadium fallen. Mit diesen Resultaten konnten bereits vorliegende Ergebnisse von früheren Studien bestätigt werden [2, 5-6].

Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde auch ersichtlich, dass bei Adenokarzinomen der Lunge mit einer bronchiolo-alveolären Differenzierung deutlich niedrigere SUV_{Max} -Werte zu messen sind. Diese Konstellationen wurden bereits in vorhergehenden Arbeiten aufgezeigt [1, 3-4] und bedürfen in Zukunft noch genauer untersucht zu werden. Verbirgt sich gerade bei dieser Tumordifferenzierung die Gefahr des „Understaging“ und somit zur Beurteilung von falsch negativen Tumorpatienten. Das BAC ist konventionell radiologisch mittels CT-Untersuchung oft nur schwer von einem pneumonischen Herd zu unterscheiden. Auch in der PET-Untersuchung kann beim Vorliegen von tief-grenzwertigen SUV_{Max} -Werten in den tumorsuspekten Läsionen ein Karzinom übersehen werden [34].

Durchaus interessant ist eine bisher wenig beachtete Komponente der Lungentumore. Die Blutgefäßinfiltration durch den Primärtumor ist naheliegenderweise ein Malignitätsmerkmal von Tumoren generell, doch wurde der Zusammenhang von SUV_{Max} -Werten und dem Vorhanden-, respektive Nichtvorhandensein von Blutgefäßinfiltrationen bei Nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen, respektive Adenokarzinomen der Lunge noch nicht eingehend untersucht. Anlässlich dieser Arbeit wurde bei allen Primärtumoren auf den histologisch aufgearbeiteten Schnitten nach Blutgefäßinvasionen gesucht. Bei den Patienten, welche eine PET-CT-Untersuchung vor einer chirurgischen Therapie erhalten haben, wurden beim Vorliegen von

Blutgefässinfiltrationen durch das Adenokarzinom hochsignifikant erhöhte SUV_{Max} -Werte gemessen. Als Blutgefässinvasion wurde der Tumoreinbruch in arterielle sowie auch venöse Blutgefässe gewertet.

Die Tumordinfiltration in die wesentlich feineren, mit einer dünner konfigurierten Wand ausgestatteten Lymphgefässe ergab keine Korrelation mit dem SUV_{Max} -Wert. Gemäss den vorliegenden Daten kann aufgrund des PET-CT-Befundes kein eindeutiger Rückschluss auf eine Lymphangiosis carcinomatosa gezogen werden. Tumoreinbrüche in die arteriellen und venösen Blutgefässe gehen auch rein pathophysiologisch mit einem höheren Risiko einher. Stellt nicht zuletzt der Einbruch in die genannten Gefässsysteme die Pforte zur Fernmetastasierung dar.

In letzter Zeit wurde auch immer mehr dem Wachstumsverhalten der Lungenkarzinome in Bezug auf die Pleura Beachtung geschenkt [35]. Die Korrelation der SUV_{Max} -Werte mit der Pleurainfiltration, respektive dem Durchbruch derselben brachte wenig überzeugende Daten. Das Wachstumsverhalten des Tumors gegenüber der Pleura als anatomische Barriere hat anscheinend nur geringe Auswirkungen, respektive Zusammenhänge auf den nuklearmedizinisch messbaren Zuckermetabolismus. Im trichotomisierten Gesamtkollektiv konnte bloss eine knappe statistische Signifikanz der oben genannten Korrelation aufgezeigt werden (Tab. 5.4).

Hingegen liegt beim Vergleich des histopathologischen Tumorgradings und dem SUV_{Max} -Wert bei den nicht-vorthapierten Tumoren ein klarer Zusammenhang zwischen einem hohen SUV_{Max} -Wert und einer niedrigen Tumordifferenzierung vor (Tab. 5.3). Der durch die PET-CT nachgewiesene erhöhte Metabolismus sowie die tendenziell niedriggradigere Differenzierung des Tumors gehen bezüglich der Malignität der beobachteten Läsion übereinstimmend miteinander einher [2, 6, 33].

Aus den vorliegenden Resultaten ist zu schliessen, dass einige histo-pathologische Merkmale mit nuklearmedizinisch messbaren metabolischen Aktivitäten übereinstimmen. Tumorgrading, respektive der Differenzierungsgrad des Tumorgewebes, das expansive Tumorstadium, mittels des maximalen Tumordurchmessers erfasst, sowie das infiltrative Wachstumsverhalten in Gefässstrukturen und andere natürliche, anatomische Barrierestrukturen, wie zum Beispiel die Pleura, repräsentieren oder widerspiegeln metabolische Tumoreigenschaften, und korrespondieren direkt mit dem SUV_{Max} -Wert.

6.3 Ausblick

Die oben beschriebenen histologischen Parameter sind allesamt rein morphologische Parameter. Es ist jedoch in der Tat auch zusätzlich nötig den Direktnachweis von metabolischen Stoffwechseleigenschaften auf Zellebene nachzuweisen. Zu dieser Fragestellung dürfte sich die

Immunhistochemie sehr gut anbieten. Ähnliche Untersuchungen wurden bereits in vorausgegangenen Studien unter anderem an Glucosetransportern in der Zellmembran gemacht [36-37]. Um das histologische Korrelat des SUV_{Max} -Wertes bezüglich der Zuckeraufnahme in die Tumorzellen zu erhalten, bietet sich die Darstellung von Glucosetransportern in der Zellwand sehr an. Hierzu sind verschiedene Glucosetransporter (GLUT) verantwortlich. Hochregulierungen in Tumorgewebe von eben diesen Glucosetransportern können immunhistochemisch spezifisch dargestellt und quantifiziert werden. Somit liegt ein Bild vor, wo welcher Tumor eine hohe Dichte an GLUT hat, respektive wo welcher Tumor eine hohe Glucoseaufnahme aufweist. Malignere Tumore nehmen ihres schnellen Wachstums wegen überproportional viel Glucose im Vergleich zum ortständigen Normalparenchym auf.

In der aktuellen Literatur finden sich einige zusätzliche Ansätze zu möglichen weiteren immunhistochemischen Untersuchungen. Der Hauptfokus vieler Arbeiten liegt beim Nachweis des Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) im Tumorgewebe verschiedener Bronchialkarzinome [36, 38-39]. Mutationen dieses Zellrezeptors sind in der Entstehung von Bronchialkarzinomen, unter anderem auch vor allem bei Adenokarzinomen der Lunge massgebend mitbeteiligt indem sie den Zellmetabolismus für die Tumorgenese günstig beeinflussen [40-41]. Da ist der Gedanke nicht weit hergeholt, dass sich bei Rezeptoren, die einen direkten Einfluss auf die Tumorgenese haben, ein therapeutischer Ansatz gesucht werden soll, um medikamentös das Tumorwachstum zu beeinflussen. Genau in diese Richtung geht im Zusammenhang mit Adenokarzinomen der Lunge auch die Arbeit von Suda et al. [39]. Patienten mit einer EGFR Mutation haben beinahe eine verdoppelte Überlebenszeit gegenüber den Patienten mit Adenokarzinom der Lunge ohne diese Mutation. Dies dank der Tatsache, dass auf dem Markt bereits seit einiger Zeit Medikamente vorliegen, die genau diese Rezeptorgruppe hemmen können. Es handelt sich hierbei um die Tyrosin-Kinase-Hemmer Gefitinib und Erlotinib [36, 42-43]. Huang et al. zeigten zusätzlich in einer 2008 im Journal of Medical Oncology veröffentlichten Arbeit, dass in der PET-CT-Untersuchung hohe SUV_{Max} -Werte mit einer hohen Wahrscheinlichkeit mit einer EGFR-Mutation einhergehen [36].

Solche metabolischen Faktoren können beim Vorliegen von entsprechenden klinisch einsetzbaren Medikamenten eine direkte therapeutische Konsequenz haben. Wenn zusätzlich auch nicht-invasive, oder semi-invasive diagnostische Verfahren statistisch signifikante prädiktive Werte versprechen, so werden diese Daten über die metabolischen Tumoreigenschaften für den klinischen Einsatz hoch interessant. Ist doch bei nicht-invasiven Diagnostikmethoden die körperliche Belastung und das Gesamtrisiko für den Patienten im Gegensatz zu operativ-biopsischen Verfahren bezüglich Komorbiditäten, wie zum Beispiel das Infektionsrisiko, um einiges geringer.

Im Wissen dieser Tatsache, scheint es logisch zu sein, respektive stellt es ein erstrebenswerter Ansatz dar, dass vermehrt im Bereich der nicht-invasiven diagnostischen Verfahren geforscht werden muss. Diese Verfahren können auch laufend mit den verbesserten Kenntnissen der biologischen Tumoreigenschaften und den Ergebnissen der z.B. bildgebenden Verfahren korreliert werden. Somit kann die prädiktive Aussagekraft solcher Diagnostikmittel gesteigert werden. In diesem Bereich besteht jedoch nach wie vor ein grosses Potential, um aus Daten der nicht-invasiven Diagnostik die Verbindung zu den tatsächlichen bio-chemischen Vorgängen in Neoplasien herzustellen. Wenn Gewissheit besteht, wie und welche bio-chemischen Parameter sich in nicht-invasiven Diagnostikverfahren manifestieren, so werden in Zukunft die Abklärungen zur Therapieplanung für den Patienten viel weniger physisch belastend werden. Zudem erhalten die Kliniker mehr hilfreiche prognoserelevante Angaben für das Therapiemanagement.

Solche Ansätze verbessern nicht nur die Belastung für einzelne Patienten sondern führen unter anderem womöglich auch zu einer Senkung der Untersuchungskosten. Dies vor allem unter dem Gesichtspunkt, dass aus einer Untersuchungsmethode, wie hier erwähnt die PET-CT, immer mehr Aussagekraft bezüglich prognoserelevanten biologischen Faktoren zu entnehmen ist, und nicht viele verschiedene Untersuchungen dazu benötigt werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Awab, A., et al., *False-negative PET scan with bronchioloalveolar carcinoma: an important diagnostic caveat*. Am J Med Sci, 2007. **334**(4): p. 311-3.
2. Casali, C., et al., *The variation of prognostic significance of Maximum Standardized Uptake Value of [18F]-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography in different histological subtypes and pathological stages of surgically resected Non-Small Cell Lung Carcinoma*. Lung Cancer, 2009.
3. Goudarzi, B., H.A. Jacene, and R.L. Wahl, *Diagnosis and differentiation of bronchioloalveolar carcinoma from adenocarcinoma with bronchioloalveolar components with metabolic and anatomic characteristics using PET/CT*. J Nucl Med, 2008. **49**(10): p. 1585-92.
4. Sun, J.S., et al., *Clinical usefulness of the fluorodeoxyglucose (FDG)-PET maximal standardized uptake value (SUV) in combination with CT features for the differentiation of adenocarcinoma with a bronchioloalveolar carcinoma from other subtypes of non-small cell lung cancers*. Lung Cancer, 2009. **66**(2): p. 205-10.
5. Taylor, M.D., et al., *Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and tumor marker expression in non-small cell lung cancer*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. **137**(1): p. 43-8.
6. Vesselle, H., et al., *Relationship between non-small cell lung cancer FDG uptake at PET, tumor histology, and Ki-67 proliferation index*. J Thorac Oncol, 2008. **3**(9): p. 971-8.
7. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2006*. CA Cancer J Clin, 2006. **56**(2): p. 106-30.
8. Doll, R. and R. Peto, *The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today*. J Natl Cancer Inst, 1981. **66**(6): p. 1191-308.
9. Wingo, P.A., et al., *Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking*. J Natl Cancer Inst, 1999. **91**(8): p. 675-90.
10. Janssen-Heijnen, M.L., et al., *Striking changes in smoking behaviour and lung cancer incidence by histological type in south-east Netherlands, 1960-1991*. Eur J Cancer, 1995. **31A**(6): p. 949-52.
11. Levi, F., et al., *Lung carcinoma trends by histologic type in Vaud and Neuchatel, Switzerland, 1974-1994*. Cancer, 1997. **79**(5): p. 906-14.
12. Russo, A., et al., *Changes in lung cancer histological types in Varese Cancer Registry, Italy 1976-1992*. Eur J Cancer, 1997. **33**(10): p. 1643-7.
13. Cha, Q., Y. Chen, and Y. Du, *The trends in histological types of lung cancer during 1980-1988, Guangzhou, China*. Lung Cancer, 1997. **17**(2-3): p. 219-30.
14. Sobue, T., et al., *Trends of lung cancer incidence by histologic type: a population-based study in Osaka, Japan*. Jpn J Cancer Res, 1999. **90**(1): p. 6-15.
15. Seow, A., et al., *Lung cancer among Chinese females in Singapore 1968-1992: time trends, dialect group differences and implications for aetiology*. Int J Epidemiol, 1998. **27**(2): p. 167-72.
16. Khuder, S.A., *Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis*. Lung Cancer, 2001. **31**(2-3): p. 139-48.
17. Sun, S., J.H. Schiller, and A.F. Gazdar, *Lung cancer in never smokers--a different disease*. Nat Rev Cancer, 2007. **7**(10): p. 778-90.
18. Thun, M.J., et al., *Lung cancer death rates in lifelong nonsmokers*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(10): p. 691-9.
19. Parkin DM, W.S., Ferlay J, and T.D. Teppo L., *Cancer Incidence in Five Continents*. IARC Scientific Publications, 2002. **viii**(155).
20. Mountain, C.F., *Revisions in the International System for Staging Lung Cancer*. Chest, 1997. **111**(6): p. 1710-7.
21. Winton, T., et al., *Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung*

cancer. N Engl J Med, 2005. **352**(25): p. 2589-97.

22. Strauss, G.M., et al., *Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups*. J Clin Oncol, 2008. **26**(31): p. 5043-51.
23. Higashi, K., et al., *Value of whole-body FDG PET in management of lung cancer*. Ann Nucl Med, 2003. **17**(1): p. 1-14.
24. Gambhir, S.S., et al., *Decision tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of FDG-PET in the staging and management of non-small-cell lung carcinoma*. J Nucl Med, 1996. **37**(9): p. 1428-36.
25. Cook, G.J. and M.N. Maisey, *The current status of clinical PET imaging*. Clin Radiol, 1996. **51**(9): p. 603-13.
26. Duhaylongsod, F.G., et al., *Detection of primary and recurrent lung cancer by means of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET)*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1995. **110**(1): p. 130-9; discussion 139-40.
27. Gupta, N.C., et al., *Solitary pulmonary nodules: detection of malignancy with PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose*. Radiology, 1992. **184**(2): p. 441-4.
28. Gupta, N.C., J. Maloof, and E. Gunel, *Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine-18-FDG and PET*. J Nucl Med, 1996. **37**(6): p. 943-8.
29. Patz, E.F., Jr., et al., *Thoracic nodal staging with PET imaging with 18FDG in patients with bronchogenic carcinoma*. Chest, 1995. **108**(6): p. 1617-21.
30. Patz, E.F., Jr., et al., *Focal pulmonary abnormalities: evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning*. Radiology, 1993. **188**(2): p. 487-90.
31. Kuwert, T., et al., *Nuklearmedizin*. Thieme, 2001: p. 158 - 159.
32. Downey, R.J., et al., *Preoperative F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography maximal standardized uptake value predicts survival after lung cancer resection*. J Clin Oncol, 2004. **22**(16): p. 3255-60.
33. Higashi, K., *Fluorine-18-FDG PET Imaging Is Negative in Bronchioalveolar Lung Carcinoma*. The Journal of Nuclear Medicine, 1998. **39**(6): p. 1016-1020.
34. Thompson, W.H., *Bronchioloalveolar carcinoma masquerading as pneumonia*. Respir Care, 2004. **49**(11): p. 1349-53.
35. Travis, W.D., *Reporting lung cancer pathology specimens. Impact of the anticipated 7th Edition TNM classification based on recommendations of the IASLC Staging Committee*. Histopathology, 2009. **54**(1): p. 3-11.
36. Huang, C.T., et al., *Correlation of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography maximal standardized uptake value and EGFR mutations in advanced lung adenocarcinoma*. Med Oncol, 2009.
37. Mamede, M., et al., *[18F]FDG uptake and PCNA, Glut-1, and Hexokinase-II expressions in cancers and inflammatory lesions of the lung*. Neoplasia, 2005. **7**(4): p. 369-79.
38. Na, H., et al., *18F-FDG uptake and EGFR mutations in patients with non-small cell lung cancer: a single-institution retrospective analysis*. Lung Cancer. **67**(1): p. 76-80.
39. Suda, K., K. Tomizawa, and T. Mitsudomi, *Biological and clinical significance of KRAS mutations in lung cancer: an oncogenic driver that contrasts with EGFR mutation*. Cancer Metastasis Rev. **29**(1): p. 49-60.
40. Jorissen, R.N., et al., *Epidermal growth factor receptor: mechanisms of activation and signalling*. Exp Cell Res, 2003. **284**(1): p. 31-53.
41. Yarden, Y. and M.X. Sliwkowski, *Untangling the ErbB signalling network*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2001. **2**(2): p. 127-37.
42. Asahina, H., et al., *A phase II trial of gefitinib as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations*. Br J Cancer, 2006. **95**(8): p. 998-1004.
43. Inoue, A., et al., *Prospective phase II study of gefitinib for chemotherapy-naïve patients with*

advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations.
J Clin Oncol, 2006. **24**(21): p. 3340-6.

8. Verdankung

Ich danke ganz herzlich allen, die mir in irgendeiner Form zum Gelingen dieser Arbeit geholfen und mich unterstützt haben.

- Prof. Hans C. Steinert, Leitender Arzt an der Klinik für Nuklearmedizin des USZ sowie mein Doktorvater, der stets für mich Zeit hatte, mich für diese Arbeit entscheidend motivierte und immer wieder auch ein interessiertes Ohr für alpine Abenteuer hatte.
- Dr. Alex Soltermann, Oberarzt am Institut für Klinische Pathologie, für die Fachliche Unterstützung bei den Beurteilungen der histologischen Schnitte sowie den Ratschlägen beim Herstellen von Statistiken, Tabellen und für das kritische Korrekturlesen der Arbeit.
- Dr. Khalid A. Salman für das Mitbeurteilen und Auswerten der Nuklearmedizinischen Daten.
- Alfred Pfeiffer für die Unterstützung und technischen Lösungen bei den zahlreichen SUV_{Max} -Messungen.
- Thomas Berthold für die technischen Informationen der PET-Scanner.
- Thore Thiesler für die Beratung bei Fragen zu statistischen Auswertungen.
- Deborah Inäbnit und Aytac Altuncevahir für die Suche und Archivierung der unzähligen Histologischen Schnitte.
- Meiner Familie, die mir diese Ausbildung ermöglichte und auch in schweren Zeiten stets für mich da war.

9. Curriculum vitae

Christoph H. Steinmann von St. Gallen

Geboren am 18. März 1980 in Zürich.

Ab Juli 2010	Spital Bülach, Klinik für Innere Medizin Assistenzarzt
Nov. 2008 – April 2010	Universitätsspital Zürich, Institut für Klinische Pathologie Assistenzarzt
2008	Staatsexamen in Humanmedizin an der Universität Zürich
Jan. - März 2007	Dareda Hospital, Babati, Tanzania Unterassistent (2. Wahlstudienjahr), 1.- 30. März Leitung Female Ward
Okt. - Nov. 2006	Universitätsspital Zürich, Departement Frauenheilkunde Unterassistent (2. Wahlstudienjahr)
Sept. 2006	Stadtpital Waid, Institut für Radiologie Unterassistent
Juli 2006	Spital Limmattal, Anästhesie Unterassistent
Jan. - Apr. 2006	Kantonsspital Winterthur, Medizinische Klinik Unterassistent
Okt. - Dez. 2005	Stadtpital Triemli, Chirurgische Klinik Unterassistent
2001	Offiziersschule der Artillerie in Frauenfeld
1993 - 2000	Gymnasium Typ B am Hochalpinen Institut Ftan (HIF)
1987 - 1993	Primarschule in Zürich und Ftan GR